ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Под редакцией
Андрея Камкина и Андрея Каменского





ОГЛАВЛЕНИЕ

АВТОРЫ

Bauer Christian (Schwiez)
Berne Robert (USA)
Cook David Ian (Australia)
Kamkin Andre (Russia)
Kiseleva Irina (Russia)
Klinke Rainer (Germany)
Kutchai Howard (USA)
Levy Matthew (USA)
Lingard Jennifer (Australia)
Luciano Dorothy (USA)
Scheid Peter (Germany)
Sherman James (USA)
Silbernagl Stefan (Germany)
Van Lennep Ernst (Australia)
Vander Arthur (USA)
Voigt Karlheinz (Germany)
Wegman Eric (Australia)
Willis William (USA)
Young John Atherton (Australia)

ПОД РЕДАКЦИЕЙ

Камкина Андрея Глебовича
Каменского Андрея Александровича

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Киселева Ирина Сергеевна
Дьяконова Ирина Николаевна

НАУЧНЫЕ РЕЦЕНЗЕНТЫ

Арчаков Александр Иванович
Банин Виктор Васильевич
Владимиров Юрий Андреевич
Дьяченко Александр Иванович
Кирищук Сергей Иванович
Ковальчук Леонид Васильевич
Кузьменко Николай Егорович
Лопина Ольга Дмитриевна
Мазо Евсей Борисович
Онищенко Галина Евгеньевна
Павлов Борис Николаевич
Розенштраух Леонид Валентинович
Романов Юрий Александрович
Середенин Сергей Борисович
Скворцова Вероника Игоревна
Смирнова Ольга Вячеславовна
Ткачук Всеволод Арсеньевич

ПЕРЕВОДЧИКИ АНГЛИЙСКОГО ТЕКСТА

Каменская Марина Александровна
Киселева Ирина Сергеевна
Лопина Ольга Дмитриевна
Милова Ирина Владимировна
Мышакова Ольга Анатольевна
Свинов Михаил Михайлович

КОНСУЛЬТАНТ АНГЛИЙСКОГО ПЕРЕВОДА

Lab Max J. (UK)
MD, PhD, Professor

ПЕРЕВОДЧИКИ НЕМЕЦКОГО ТЕКСТА

Банзелюк Егор Николаевич
Болдырева Мария Александровна
Камкина Валентина Константиновна
Соколова Светлана Николаевна

КОНСУЛЬТАНТ НЕМЕЦКОГО ПЕРЕВОДА

Schubert Rudolf (Germany)
MD, PhD, Dr.med.habil.

РИСУНКИ

Gay Aüdiger (Germany)
Lindenbaur Ena (Germany)
Reeg Mary (USA)
Rothenburger Astried (Germany)

АВТОРЫ

Bauer Christian, Prof., Dr.
Institutsdirektor.
Physiologisches Institut der
Universitat Zurich.
Winterstrasse 190,
CH-8057 Zurich,
Schweiz

Berne Robert, MD, DSc (Hon)
Professor Emeritus
Department of Molecular Physiology
and Biological Physics
University of Verginia
Health Sciences Center
Charlottesville, Virginia.
USA

Cook David Ian, Prof., Dr.
Department of Physiology (F13)
University of Sydney
NSW 2006
Australia

Kamkin Andre, Prof., MD, PhD,
Dr. med. habil.
Heard of the Department.
Department of Fundamental
and Applied Physiology.
States Medical University of Russia.
Ostrovitjanova 1,
117997 Moscow,
Russia

Kiseleva Irina, Prof., MD, PhD,
Dr. med. habil.
Department of Fundamental
and Applied Physiology.
States Medical University of Russia.
Ostrovitjanova 1,
117997 Moscow,
Russia

Klinke Rainer, Prof., Dr.
Physiologisches Institut II der
Goete-Universitat Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt,
Germany

Kutchai Howard, PhD
Professor
Department of Molecular Physiology
and Biological Physics
University of Verginia School
of Medicine
Charlottesville, Virginia.
USA

Lingard Jennifer M., Dr.
Faculty of Health Sciences
University of Sydney
NSW 2006
Australia

Levy Matthew, MD
Professor Emeritus of Physiology
and Biomedical Engineering
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio
USA

Luciano Dorothy
Formerly of the Department of
Physiology
University of Michigan
Michigan
USA

Scheid Peter, Prof., Dr.
Institut für Physiologie
Ruhr-Universitat Bochum
44780 Bochum
Germany

Sherman James
Professor of Physiology
Department of Physiology
University of Michigan
Michigan
USA

Silbernagl Stefan, Prof., Dr.
Institutsdirektor.
Physiologisches Institut der
Universitat Wurzburg
Roentgenring 9,
97070 Wuerzburg,
Germany

Van Lennep Ernst W., Prof., Dr.
Department of Anatomy and
Histology (F13)
University of Sydney
NSW 2006
Australia

Vander Arthur
Professor Emeritus of Physiology
Department of Physiology
University of Michigan
Michigan
USA

Voigt Karlheinz, Prof., Dr.
Physiologisches Institut der
Universität Marburg
Deutschhausstraβe 2
35033 Marburg
Germany

Wegman Eric A., Dr.
Department of Physiology (F13)
University of Sydney
NSW 2006
Australia

Willis William Jr., MD, PhD.
Professor and Chairman
Department of Anatomy
and Neurosciences Cecil H. and Ida M.
Green Chair and Director Marine
Biomedical Institute
The University of Texas Medical
Branch, Galveston, Texas
USA

Young John Atherton, Prof., Dr.
Office of the Dean
Faculty of Medicine (A27)
University of Sydney
NSW 2006
Australia

ТИТУЛЬНЫЕ РЕДАКТОРЫ



КАМКИН АНДРЕЙ ГЛЕБОВИЧ —

доктор медицинских наук, профессор. Заведующий кафедрой фундаментальной и прикладной физиологии Российского государственного медицинского университета. Родился в 1956 г. в Москве. В 1980 г. закончил отделение биофизики медико-биологического факультета Второго московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова (ныне Российский государственный медицинский университет — РГМУ). Стажировался в Институте биологической физики АН СССР в городе Пущино на Оке (Россия) и в Институте физиологии Университета города Гиссен (ФРГ). В 1983 г. от РГМУ представил диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук, а в 1991 г. от Берлинского университета и РГМУ представил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук. С 1994 г. профессор физиологии. Работал в университетах Оксфорда и Лондона (Великобритания), Амстердама (Нидерланды). Длительное время работал гостевым профессором в университетах Берлина и Халле (ФРГ). Неоднократно получал гранты от DFG, Alexander von Humboldt-Stiftung, DAAD (ФРГ), WT (Великобритания). За заслуги в области научно-исследовательской работы награжден тремя медалями «За успехи в развитии народного хозяйства СССР». Научные интересы связаны с физиологией и биофизикой клеток сердца и их межклеточного взаимодействия. Занимается изучением ионных механизмов механо-электрической обратной связи в сердце, механоуправляемых ионных каналов. Автор 180 печатных работ, 11 патентов, 4 книг.



КАМЕНСКИЙ АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ —

доктор биологических наук, профессор. Заместитель заведующего кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (МГУ им. М.В.Ломоносова). Заведующий лабораторией молекулярных основ регуляции поведения Института молекулярной генетики РАН. Родился в 1946 г. в Москве. В 1969 г. закончил биологический факультет МГУ, от которого в 1973 г. представил диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук по теме, связанной с исследованием психотропной активности индолов. В 1986 г. от МГУ им. М.В.Ломоносова представил диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук по теме, связанной с исследованием физиологических эффектов регуляторных пептидов. С 1993 г. профессор физиологии. За заслуги в области научно-исследовательской работы удостоен званий лауреат премии имени М.В.Ломоносова первой степени, лауреат премии Правительства Российской Федерации. Научные интересы связаны с изучением нейротропной активности природных регуляторных пептидов и их синтетических аналогов. Автор 230 печатных работ, 12 патентов, 7 книг.

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Киселева Ирина Сергеевна,
доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной и прикладной физиологии РГМУ (Москва)

Дьяконова Ирина Николаевна,
доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной и прикладной физиологии РГМУ (Москва)

НАУЧНЫЕ РЕЦЕНЗЕНТЫ

Арчаков Александр Иванович,
академик РАМН, профессор, доктор биологических наук. Заведующий кафедрой биохимии медико-биологического факультета РГМУ, директор НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича (Москва)

Банин Виктор Васильевич,
член-корреспондент РАМН, профессор, доктор биологических наук. Заведующий отделом морфологии РГМУ (Москва)

Владимиров Юрий Андреевич,
академик РАМН, профессор, доктор биологических наук. Заведующий кафедрой биофизики медико-биологического факультета РГМУ (Москва)

Дьяченко Александр Иванович,
доктор технических наук. Ведущий научный сотрудник отдела барофизиологии и водолазной медицины Государственного научного центра РФ — Института медико-биологических проблем РАН (Москва)

Кирищук Сергей Иванович,
доктор биологических наук. Заместитель заведующего лабораторией физиологии развития Jochanes-Müller Institut für Physiologie, Charité, Humboldt Universitat zu Berlin.

Ковальчук Леонид Васильевич,
академик РАЕН, профессор, доктор медицинских наук. Заведующий кафедрой иммунологии РГМУ (Москва)

Кузьменко Николай Егорович,
профессор, доктор химических наук. Профессор кафедры физической химии химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова (Москва)

Лопина Ольга Дмитриевна,
доктор биологических наук. Ведущий научный сотрудник кафедры биохимии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова (Москва)

Мазо Евсей Борисович,
член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук. Заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии РГМУ (Москва)

Онищенко Галина Евгеньевна,
профессор, доктор биологических наук. Профессор кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова (Москва)

Павлов Борис Николаевич,
доктор медицинских наук. Заведующий отделом барофизиологии и водолазной медицины Государственного научного центра РФ — Института медико-биологических проблем РАН (Москва)

Розенштраух Леонид Валентинович,
академик РАН, профессор, доктор биологических наук. Руководитель отдела физиологии, заведующий лабораторией электрофизиологии сердца КНЦ Минздрава России (Москва)

Романов Юрий Александрович,
академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук. Почетный заведующий кафедрой биологии медико-биологического факультета РГМУ (Москва)

Середенин Сергей Борисович,
академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук. Заведующий кафедрой фармакогенетики РГМУ, директор НИИ фармакологии РАМН (Москва)

Скворцова Вероника Игоревна,
член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук. Заведующая кафедрой фундаментальной и клинической неврологии РГМУ (Москва)

Смирнова Ольга Вячеславовна,
доктор биологических наук. Ведущий научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова (Москва)

Ткачук Всеволод Арсеньевич,
академик РАМН, член-корреспондент РАН, профессор, доктор биологических наук. Заведующий кафедрой биологической и медицинской химии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова (Москва), заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии КНЦ Минздрава России (Москва)

У учебника, предлагаемого Вашему вниманию, интересная история. Учитывая эффективную интеграцию России в мировое научное сообщество, в начале 2002 г. после предварительного детального обсуждения этого вопроса с ректором РГМУ академиком РАМН, профессором В. Н. Ярыгиным, я обратился к ряду выдающихся ученых мира, крупнейших специалистов в своих областях, с просьбой представить материалы для издания. Авторы не только согласились на это, но и отказались от причитающихся им гонораров, чтобы максимально удешевить издание. В связи с этим я хотел бы выразить всем авторам глубокую сердечную благодарность. Кроме этого я хотел бы обратиться со словами признательности в адрес издательств «Georg Thieme Verlag» (Germany) и, прежде всего, к главному менеджеру по международным вопросам Ms. Barbara Pfeifer, «John Scott & Co (Mosby)» (USA), главному менеджеру компании Mr. Jake Scott и главному менеджеру по лицензионным вопросам Ms. Mia Amato «McGraw-Hill Education» (USA), которые полностью поддержали этот уникальный проект и с которыми я плодотворно контактировал в процессе работы над учебником. Издательства «Georg Thieme Verlag» (Germany) и «McGraw-Hill Education» взяли на себя труд изготовления многих авторских иллюстраций к учебнику. Огромная работа переводчиков и научных редакторов учебника профессоров И. С. Киселевой и И. Н. Дьяконовой была дополнена и значительной работой, проделанной рецензентами, взявшими на себя на альтруистической основе труд прочитать и скорректировать отдельные вопросы. Существенный вклад в качество перевода внесли консультант от физиологического общества Великобритании Professor, MD, PhD Max J. Lab и консультант от физиологического общества Германии MD, PhD, Dr. med. habil. Rudolf Schubert. Наконец, заслуживает чувства глубокого уважения отношение к этому проекту сотрудников и руководителей Издательского центра «Академия» (Россия), взявших на себя труд по изданию настоящего учебника, а именно, генерального директора С. Г. Щербакова, заместителя директора О. Н. Вендровой и руководителя проекта Л. М. Арсентьевой. В заключение я хотел бы выразить признательность ректору РГМУ академику РАМН, профессору В. Н. Ярыгину за большую помощь и постоянную всестороннюю поддержку в решении многих вопросов, связанных с этим изданием.

Андрей Камкин,
координатор проекта
Берлин — Берн
18 декабря 2003 г.

The story behind creation of this textbook is as described in the following. Taking into account the tendency of efficient integration of Russian Federation into international scientific community after detailed prior consultations with the Rector of Russian State Medical University, Academic of Russian Academy of Medical Science professor V. N. Yarigin, I applied to several physiologists from all over the world, who are considered to be leaders in their field of expertise, in order to offer them an opportunity to present those fields of physiology in which they are mastering in. I would like to thank them for their participation and contribution in creation of that textbook and especially for their willingness to do so on free of charge bases in order to allow us to minimize the retail price of this edition for Russian readers. I would like to express my gratitude to «George Thieme Verlag» publishing house (Germany) and especially their International Rights Manager Ms. Barbara Pfeifer, to «Mosby, an imprint of Elsevier» publishing house (USA) and their Senior Manager Mr. Jake Scott, to «McGraw-Hill Education» (USA) and their License Manager Ms. Mia Amato, who supported that unique project and collaboration with whom was a true pleasure all the time which was devoted to creation of this textbook. It is important to mention that «George Thieme Verlag» and «McGraw-Hill Education» publishing houses also prepared a lot of illustrations to the textbook. Immense work of the team of translators and scientific editors of the textbook professor I.S. Kiseleva and professor I.N. Dyakonova was supplemented by our referees who also on free of charge bases invested a lot of their time to revision of that edition. I want to thank consultant from British Physiological Society Professor MD PhD Max J. Lab and consultant from German Physiological Society MD PhD Dr. med habil Rudolf Schubert for their contribution to the quality of translation. Finally I would like to thank the staff and management team of Russian publishing house «Academia» who took part in publishing this textbook and especially General Director S. G. Cherbakov, the Assistant Director O. N. Vendrova and project manager L. M. Arsentyeva. Finally, I would like to express my gratitude to the Rector of Russian State Medical University, Academic of Russian Academy of Medical Science professor V. N. Yarigin for his help and support in solving a lot of matters concerning this edition.

Andre Kamkin
Project coordinator
Berlin — Bern
18th of December 2003

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемый Вашему вниманию учебник написан в 2002—2004 г. группой ученых, каждый из которых является крупнейшим признанным в мире специалистом в своей области. Кроме того, все авторы имеют огромный педагогический стаж в ведущих университетах мира, что позволило им не только профессионально, но и весьма доступно изложить необходимый материал в рамках последних достижений медико-биологической науки.

В последние годы физиология как наука перешла на качественно иной уровень подхода к исследованиям человека и животных и, следовательно, к изложению существа предмета в рамках подготовки студентов. В наших представлениях, связанных с механизмами тех или иных функций организма, органов, тканей и клеток, произошел значительный прорыв. В основе этого лежат достижения в области молекулярной и клеточной биологии и биофизики клеточных мембран. Достижения науки позволили вывести на качественно иной уровень принципы создания фармакологических препаратов и подходы к лечению тех или иных заболеваний. Здесь в определенном смысле возникает замкнутый круг, связанный с тем, что невозможно осуществлять квалифицированное лечение пациентов или проводить научные исследования без знания принципиальных механизмов, лежащих в основе функций организма, а следовательно, без глубокого знания физиологии. В этой связи предлагаемый Вашему вниманию учебник кардинально отличается от всех изданных ранее в России учебников по физиологии. Каждый из авторов рассматривает не только все звенья физиологических процессов, но и на конкретных примерах демонстрирует читателю, на каких уровнях этих цепочек могут происходить патологические изменения и на основе каких принципов эти изменения можно корригировать фармакологическими методами. Другими словами, это первый учебник по физиологии, который впрямую перебрасывает мост от физиологии к патофизиологии и, далее, к клинике. Именно поэтому мы назвали учебник «Фундаментальная и клиническая физиология», как это в большинстве случаев принято в мировой литературе. Все клинические аспекты каждой проблемы представлены в тексте на розовом фоне, а частные физико-математические проблемы выделены голубым.

Учебник включает 14 разделов, каждый из которых посвящен тому или иному разделу физиологии и изложен на современном уровне в рамках международной программы подготовки студентов медиков и биологов по данной дисциплине. Все представленные разделы полностью адаптированы к типовой программе по физиологии, принятой в России. В связи с дальнейшей интеграцией России в мировую науку они значительно расширены и углублены по сравнению с материалами, изложенными в учебниках, созданных за последние годы российскими авторами. Весь основной материал в течение нескольких лет апробирован в рамках проведения учебного процесса на кафедре фундаментальной и прикладной физиологии Российского государственного медицинского университета.

Перевод текста осуществляли квалифицированные переводчики, а научные редакторы и рецензенты, являющиеся крупнейшими российскими учеными, приложили максимум усилий для адаптации материала к требованиям, принятым в России. Вместе с тем, основной вопрос, который нам, вероятно, удалось решить оптимальным образом, — терминология. В отечественной и зарубежной учебной и научной литературе наблюдаются некоторые терминологические расхождения. Обычно это вызывает определенные затруднения у студентов и выпускников вузов, начинающих читать зарубежную учебную и научную литературу в подлиннике. Поэтому мы оставили только те русскоязычные термины, которые однозначно трактуются при чтении зарубежной литературы. В остальных случаях мы либо давали адаптированный перевод термина с сохранением общепринятой в мире аббревиатуры, либо использовали английское написание с пояснением, что под ним подразумевается. Последнее делалось крайне редко и только в тех случаях, где отсутствовал аналогичный российский термин или его прямой перевод был принципиально невозможен. Кроме того, детальное обсуждение текста переводчиками, всеми редакторами и рецензентами, а также консультантами английского и немецкого переводов позволило, на наш взгляд, полностью избежать тех или иных неточностей в изложении

материала, которые иногда присутствуют в переводной литературе.

Мы надеемся, что это издание не только будет служить базовым учебником по физиологии при подготовке студентов медицинских и биологических факультетов вузов России, но его можно будет использовать в близких к физиологии областях. Он, безусловно, будет полезен и преподавателям физиологии, поскольку многие изложенные вопросы в настоящее время рассматриваются только в оригинальной специальной литературе и требуют для изучения, как минимум, хорошего знания английского и немецкого языков.

В связи с интенсивным развитием физиологии вероятность планового и систематического переиздания настоящего учебника с определенными дополнениями и изменениями достаточно высока, поэтому мы были бы крайне признательны за все пожелания и замечания. Вместе с тем, просим учесть, что вопросы истории физиологии, в большинстве случаев опущенные в настоящем издании, по нашим представлениям, должны преподаваться в рамках соответствующих программ кафедрами истории медицины, а программа по физиологии должна отражать, прежде всего, современное состояние проблем.

С уважением,
Андрей Камкин и Андрей Каменский




ARTHUR VANDER



JAMES SHERMAN



DOROTHY LUCIANO

Раздел I

ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНОЙ ФИЗИОЛОГИИ

1 ГЛАВА СТРОЕНИЕ КЛЕТКИ

Клетки — это структурно-функциональные единицы любого многоклеточного организма. В биологии под клеткой понимают маленький «резервуар» с характерным содержимым. Наше тело состоит из триллионов таких микроскопических ячеек (рис. 1.1). В этой главе описаны типичные для большинства из них структуры и перечислены их функции. В следующих главах подробнее рассмотрено функционирование клеточных структур.

Клетки мыши, человека и слона примерно одинаковы по размерам. Слон крупнее потому, что состоит из большего количества клеток, а не потому, что они большие. У типичных клеток нашего организма диаметр колеблется от 10 до 20 мкм (хотя он бывает и 2 мкм, и 120 мкм). Клетки диаметром 10 мкм примерно в 10 раз мельче того, что мы можем разглядеть невооруженным глазом. Следовательно, для наблюдения клеток и их внутренних структур необходим микроскоп.

1.1. КЛЕТКИ ПОД МИКРОСКОПОМ

Минимальный размер объекта, различимого в микроскоп, зависит от длины волны используемого освещения: чем короче длина волны, тем меньшие по размеру детали можно увидеть. В **световой микроскоп** можно увидеть объект диаметром до 0,2 мкм. **Электронный микроскоп**, в котором вместо световых лучей используется поток электронов, может выявить структуры диаметром 0,002 мкм. Разрешающая способность электронного микроскопа выше, потому что у источника его излучения длина волны гораздо меньше, чем у видимого света. Типичные размеры клеточных структур приведены на рис. 1.2.

В световой микроскоп можно наблюдать живую клетку, а в электронный – нельзя, потому что для получения изображения пучок электронов, как и луч света, должен пройти через образец. Однако электроны могут преодолеть в биологическом материале лишь очень

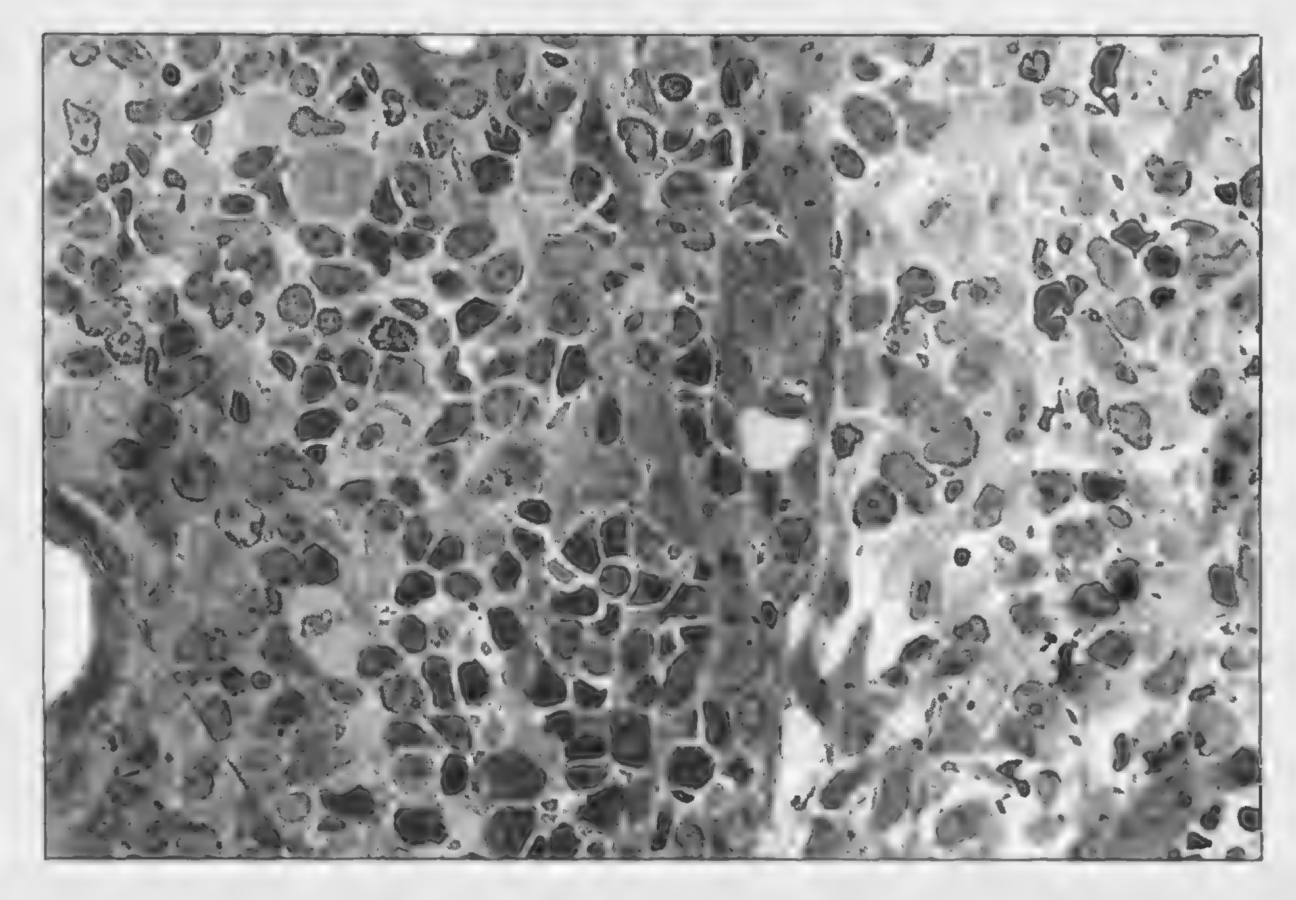


Рис. 1.1. Клеточная организация тканей, видная на гистологическом срезе селезенки. Светлые овалы — это просветы кровеносных сосудов (из Johannes A. G. Rhodin *Histology*, *A Text & Atlas*, Oxford University Press, New York, 1974)

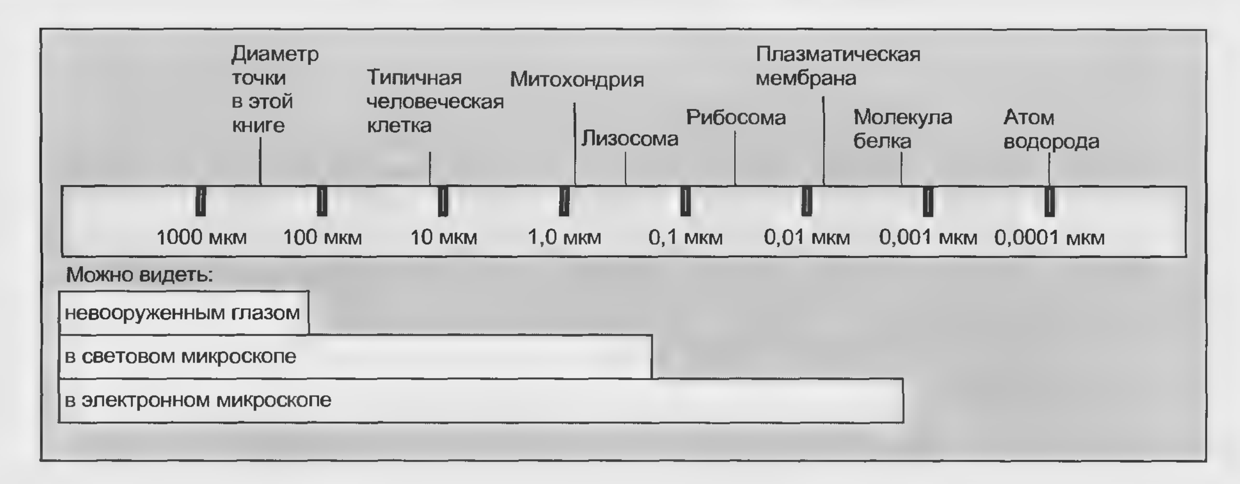


Рис. 1.2. Типичные размеры клеточных структур (шкала логарифмическая)

короткое расстояние. Следовательно, рассматриваемый образец должен быть чрезвычайно тонким. Для такого наблюдения делают срезы толщиной порядка 0,1 мкм, что примерно в 100 раз меньше толщины клетки.

Поскольку электронная микрофотография (рис. 1.3) демонстрирует лишь тончайший слой клетки, интерпретация изображения требует определенных навыков. Структуры, которые выглядят отдельными мелкими объектами, могут быть на самом деле частями единой разветвленной сети, основная часть которой лежит за

Гранулярный эндоплазматический ретикулум

Ядро

Митохондрии

Лизосомы

Комплекс Гольджи

Гладкий эндоплазматический ретикулум

Рис. 1.3. Электронная микрофотография тонкого среза через участок клетки печени крысы (из K. R. Porter in T. W. Goodwin and O. Lindberg (eds.) *Biological Structure and Function*, vol. 1, Academic Press, Inc., New York, 1961)

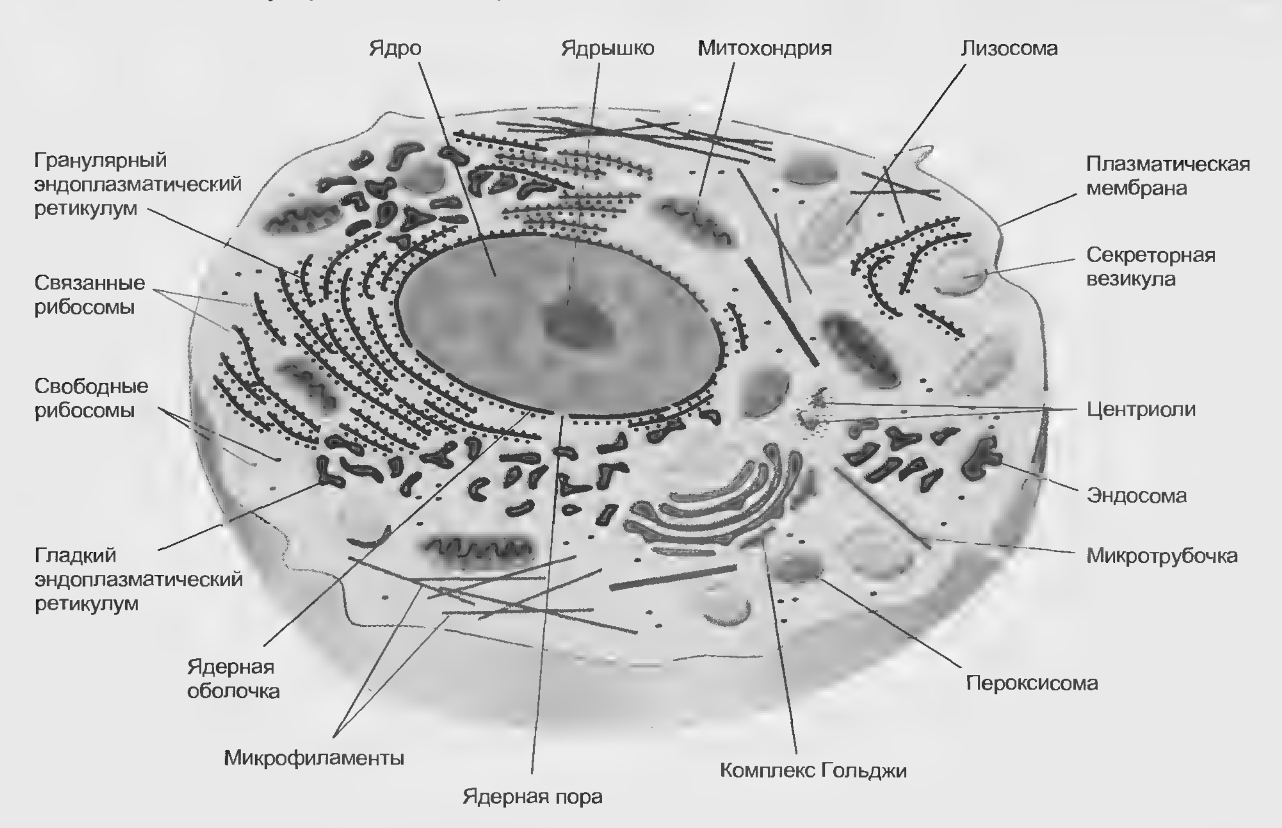


Рис. 1.4. Структуры, типичные для человеческой клетки

плоскостью среза. Хорошая аналогия – сечение обычного клубка нитей. Его нить едина, однако на срезе мы увидим массу не связанных между собой точек и коротких штрихов.

По строению различают **эукариотические** и **прокариотические** клетки. У человека, других многоклеточных животных и растений эукариотический тип клеток. Эти организмы называются эукариотами, что в переводе с греческого означает «истинно ядерные». Эти клетки содержат ядерную оболочку, окружающую ядро, и много других мембранных структур. Прокариотические клетки, свойственные бактериям, лишены таких внутренних мембранных структур. Эта глава посвящена структуре только эукариотических клеток.

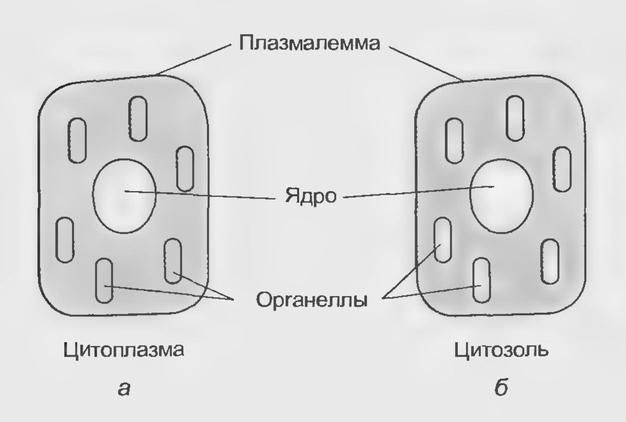


Рис. 1.5. Сравнение цитоплазмы и цитозоля. Цитоплазма (цветная зона) (*а*) — это все, что снаружи от ядра; цитозоль (цветная зона) (*б*) — жидкая часть цитоплазмы снаружи от органелл

Сравним электронную микрофотографию среза клетки (см. рис. 1.3) со схемой строения типичной клетки человека (рис. 1.4). Сразу бросается в глаза обилие всевозможных структур. Любая клетка окружена ограничивающим барьером – **плазматической мембраной**, которая покрывает ее поверхность. Клетка разделена на отсеки, или, как говорят, компартменты, отделенные мембранами. Они наряду с некоторыми определенными частицами и филаментами называются **органеллами**. Каждая органелла выполняет специфические функции, необходимые для жизни клетки.

Внутренняя часть эукариотической клетки разделена на две главных области: **ядро**, представляющее собой сферическую или овальную структуру, расположенную в центре клетки, и **цитоплазму** – область, расположенную вне ядра (рис. 1.5). В цитоплазме выделяют два компонента: клеточные органеллы и жидкость, окружающую органеллы и называемую цитозолем «клеточным раствором»). Термин **«внутриклеточная жидкость»** относится ко всем растворам внутри клетки – вокруг и внутри органелл, включая и ядро, но жидкость, расположенная в ядре, называется кариоплазмой. По химическому составу органеллы отличаются от цитозоля, который по объему намного превышает любой другой компартмент. Цитозоль – самый большой компартмент в клетке.

1.2. МЕМБРАНЫ

Мембраны – важнейшие структурные элементы клетки. Хотя они выполняют разные функции, главная из них – формирование избирательного барьера, про-

Таблица 1.1

Функции клеточных мембран

1. Регуляция обмена веществ между клеткой и окружающей средой, а также между органеллами и цитозолем.
2. Распознавание химических посредников, достигающих поверхности клетки.
3. Соединение между собой клеток посредством межклеточных контактов.
4. Прикрепление клетки к внеклеточному матриксу

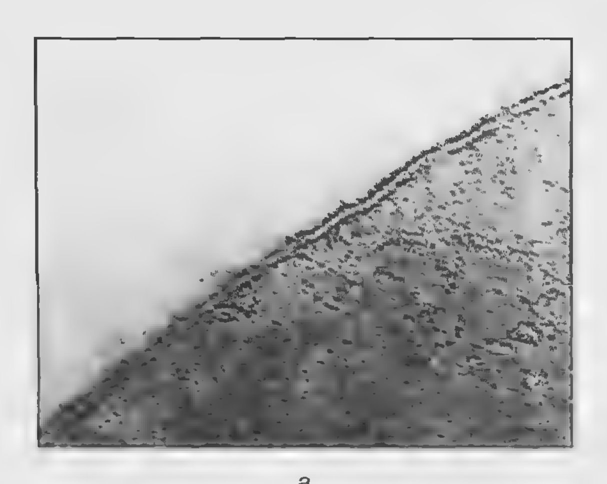
пускающего одни молекулы и задерживающего другие. В результате плазматическая мембрана регулирует прохождение веществ наружу и внутрь клетки, а внутриклеточные мембраны (или мембраны, окружающие органеллы) обеспечивают их избирательное прохождение между органеллами и цитозолем. Одно из преимуществ такой избирательности является распределение продуктов химических реакций по специфическим клеточным органеллам. Проницаемость мембран для определенных веществ может изменяться в ответ на разные сигналы.

Плазматическая мембрана помимо функции селективного барьера играет важную роль в распознавании химических сигналов от других клеток и участвует в объединении клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом белков соединительной ткани (табл. 1.1).

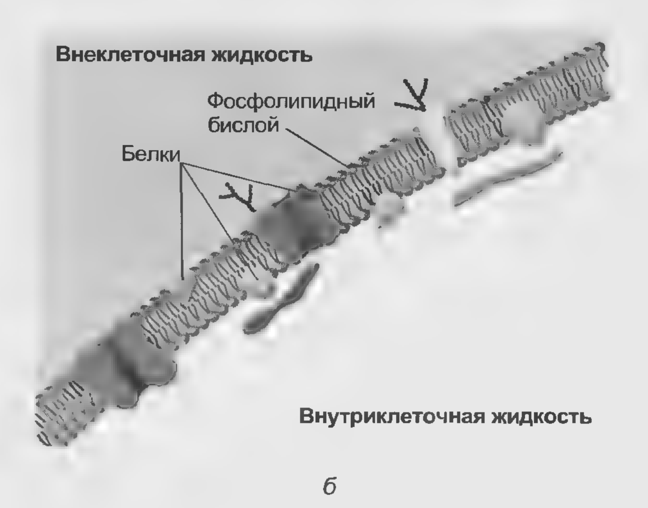
1.2.1. Структура мембран

Мембрана состоит из двойного слоя (бислоя) липидных молекул, в который встроены белки (рис. 1.6). Основные мембранные липиды — **фосфолипиды**. Эти молекулы амфипатические: один их конец — заряженный, а другой, состоящий из двух длинных цепей жирных кислот, — неполярный. Фосфолипиды клеточной мембраны организованы в биполярный слой с неполярными цепочками жирных кислот в середине. Полярные области фосфолипидов ориентированы к поверхностям мембраны вследствие их сродства к полярным молекулам воды в экстрацеллюлярной жидкости и цитозоле. Фосфолипиды не связаны ковалентными химическими связями ни между собой, ни с мембранными белками, однако их перемещение ограничено. Тем не менее оно приводит к значительному беспорядочному боковому смещению мембранных липидов и белков параллельно поверхности двойного слоя. Кроме того, длинные цепи жирных кислот внутри бислоя могут сгибаться и покачиваться назад и вперед. Таким образом, липидный бислой имеет характеристики жидкости, что-то вроде тонкого слоя масла на поверхности воды, и это делает мембрану гибкой. Вследствие амфипатических свойств интегральные белки имеют ту же ориентацию в мембране, что и амфипатические липиды. Полярные области расположены на поверхности белка (образуют связи с полярными молекулами воды), а неполярные — на внутренней стороне (образуют связи с неполярными цепочками жирных кислот). Эта гибкость мембраны наряду с тем, что клетка заполнена жидкостью, позволяет значительно изменять форму клетки без нарушения структурной целостности. Мембрана может быть сложена и собрана в складки, как кусок материи, но не может быть растянута без нарушения целостности.

Плазматическая мембрана богата холестерином (по числу молекул его примерно столько же, сколько фосфолипидов), которого во внутриклеточных мембранах очень мало. Этот стероид слабо амфипатичен благодаря единственному полярному гидроксилу на неполярном стероидном кольце (см. рис. 2.12). Холестерин встроен в липидный бислой с полярной фосфолипидной областью на поверхности этого билипидного слоя,



а



б

Рис. 1.6. (*а*) Электронная микрофотография плазмалеммы эритроцита человека. Толщина этой структуры 6—10 нм, поэтому она различима только в электронный микроскоп. В нем она выглядит двумя темными линиями, разделенными светлым пространством. Темные линии соответствуют полярным участкам белков и липидов, а светлые промежутки — неполярным областям этих молекул. (*б*) Расположение белков и липидов в мембране (из J. D. Robertson in Michael Locke (ed.) *Cell Membranes in Development*, Academic Press, Inc., New York, 1964)

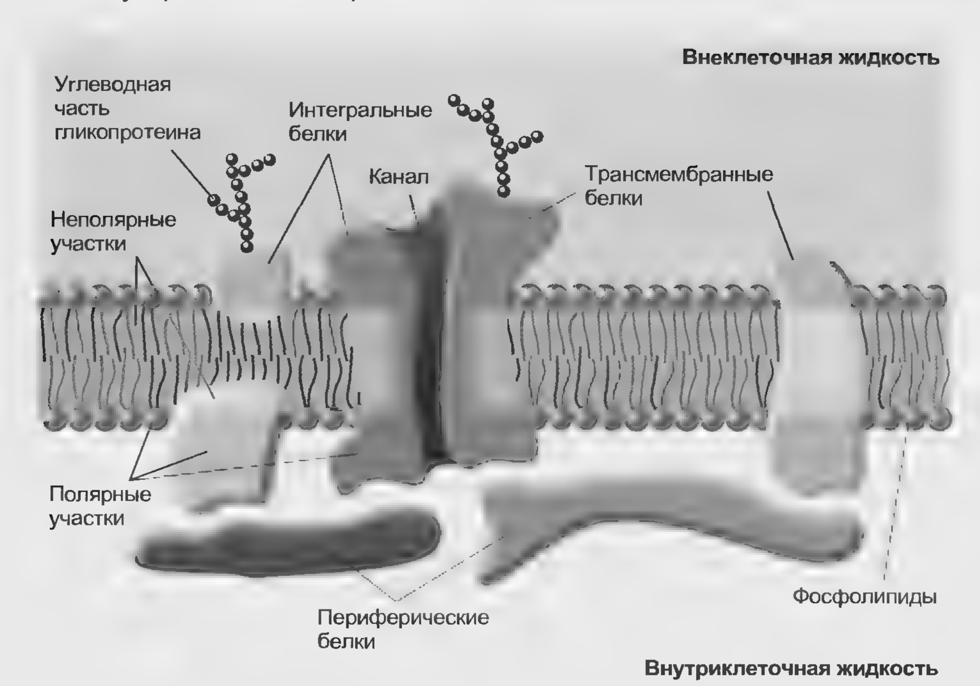


Рис. 1.7. Расположение интегральных и периферических мембранных белков относительно фосфолипидного бислоя

а его неполярные кольца находятся внутри в связи с кольцами жирных кислот. Холестерин ассоциируется с определенными классами фосфолипидов и белков мембраны, образуя кластеры. Именно они могут впячиваться внутрь клетки и отшнуровываться, превращаясь в пузырьки, которые доставляют свое содержимое различным органеллам.

Различают два класса мембранных белков — интегральные и периферические. **Интегральные белки** тесно связаны с мембранными липидами и не могут быть извлечены из их бислоя без нарушения его целостности (рис. 1.7). Как и фосфолипиды, это амфипатичные вещества с полярными боковыми цепочками аминокислот, сосредоточенными в одних областях молекулы, и неполярными боковыми цепочками, образующими кластеры в других отделах молекулы. Вследствие амфипатических свойств интегральные белки имеют ту же ориентацию в мембране, что и амфипатические липиды. Полярные области (формирующие связи с полярными молекулами воды) находятся на поверхности, а неполярные области – на внутренней части бислоя (образуют связи с неполярными цепочками жирных кислот). Многие интегральные белки, как и липиды, могут свободно перемещаться в боковых направлениях, но некоторые неподвижны, поскольку связаны с сетью периферических белков, локализованных преимущественно в цитозольной поверхности мембраны.

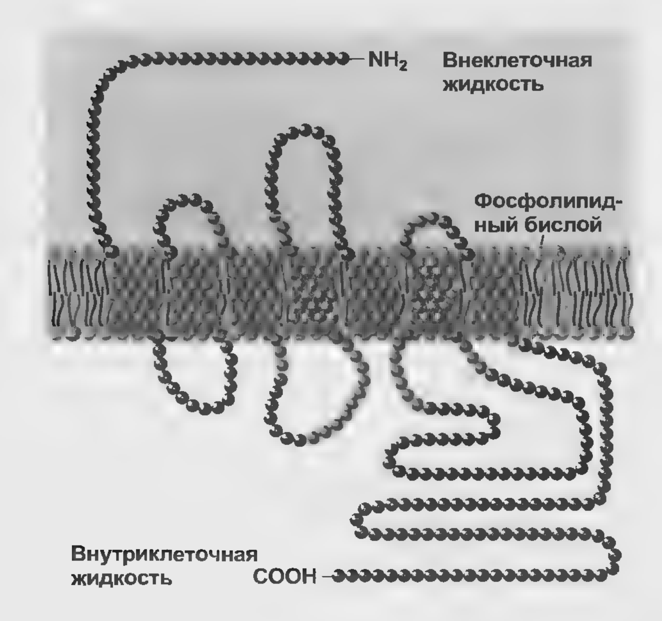


Рис. 1.8. Типичный трансмембранный белок с несколькими гидрофобными участками, пересекающими липидный бислой. Каждый трансмембранный сегмент образован из остатков неполярных аминокислот и закручен в виде α-спирали

Большинство интегральных белков — **трансмембранные**, т.е. они пронизывают мембрану насквозь. Многие из этих трансмембранных белков не один раз пересекают липидный бислой (рис. 1.8). Эти белки имеют полярные области, соединенные с неполярными сегментами, которые связаны с неполярными областями липидов внутри мембраны. Полярные участки могут далеко выдаваться за пределы бислоя. Некоторые трансмембранные белки образуют каналы, по которым сквозь мембрану проходят ионы или вода, тогда как другие обеспечивают передачу химических сигналов через мембрану или прикрепление вне- и внутриклеточных белковых нитей к плазматической мембране.

Периферические мембранные белки не амфипатические, поэтому не связаны с неполярными областями липидов внутри мембраны. Они расположены у ее поверхности, где связаны с полярными участками интегральных белков (см. рис. 1.7). Большинство периферических белков находится на цитозольной стороне плаз-

малеммы, где они взаимодействуют с элементами цитоскелета, определяющими форму и подвижность клетки.

На внеклеточной поверхности плазматической мембраны находится небольшое количество углеводов, ковалентно присоединенных к некоторым ее белкам и липидам. Это короткие разветвленные цепочки полисахаридов, образующие ветвящиеся цепочки, которые с поверхности проникают во внеклеточную жидкость и образуют **гликокаликс** (создающий как бы пушистый слой). С помощью этих поверхностных углеводов клетки распознают друг друга и вступают в различные взаимодействия.

Липиды наружной части бислоя качественно и некоторым образом количественно отличаются от липидов, составляющих его внутреннюю сторону. И как мы можем видеть, белки или части белков на внешней поверхности отличаются от тех, которые находятся на внутренней. Многие функции мембран связаны именно с этой двусторонней асимметрией в химическом строении между двумя их поверхностями.

Описанная выше общая структура мембран универсальна и известна как **жидкостно-мозаичная модель**, в которой молекулы белков плавают в море липидов (рис. 1.9). Однако эти белки и, в меньшей степени, липиды, отличаются от белков и липидов в мембранах органелл (например, по распределению холестерина). Это объясняет функциональную специфику мембран, связанную в первую очередь с белками, у разных органелл и типов клеток.

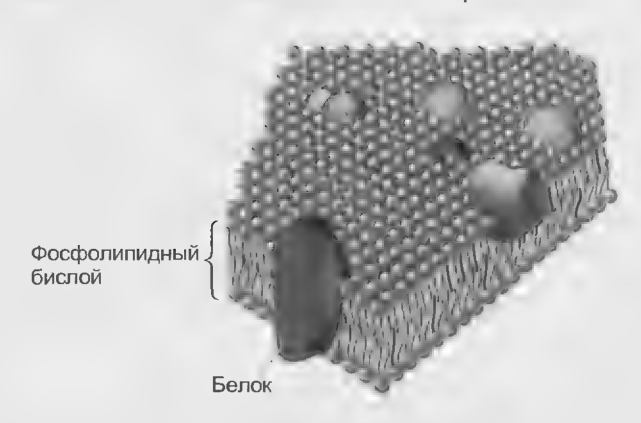


Рис. 1.9. Жидкостно-мозаичная модель клеточной мембраны (из S. J. Singer, G. L. Nicholson *Science*, 175:723. Copyright 1972 by the American Association for the Advancement of Science)

1.2.2. Межклеточные контакты

Плазмалемма не только образует барьер между вне- и внутриклеточной жидкостями, но и участвует в межклеточных взаимодействиях, формирующих ткани организма. Некоторые клетки, например в крови, не связаны друг с другом, а плавают в жидкости (плазме и т. п.). Однако большинство клеток не перемещается по телу, а соединено в более или менее плотные комплексы. Правда, и в этом случае между их плазмалеммами хотя бы местами остаются пространства с внеклеточной (тканевой, интерстициальной) жидкостью, которая служит для обмена веществ между их содержимым и кровью.

Силы, объединяющие клетки в ткани и органы, известны крайне мало, однако они отчасти определяются способностью некоторых трансмембранных белков плазмалеммы, так называемых **интегринов**, связываться со специфическими белками внеклеточного матрикса соседних клеток. Кроме того, интегрины передают сигналы от внеклеточного матрикса внутрь клетки, что влияет на ее форму и рост.

Многие клетки физически связаны определенными участками своих мембран и образуют специализированные типы соединений — десмосомы, плотные контакты и щелевые контакты. **Десмосома** (рис. 1.10, *а*) это участок между двумя соседними клетками, где на их плазмалеммах и между ними на расстоянии шириной около 20 нм находятся плотные скопления белка. Белковые волокна тянутся от цитоплазматической поверхности десмосомы внутрь клетки и прикрепляются к другим десмосомам на противоположной стороне клетки. Функция десмосом — прочно поддерживать плотное соединение клеток в зонах, подверженных значительному растяжению, например, в коже. Специализированные участки мембраны в зоне десмосомы обычно имеют дисковидную форму, и это соединение очень напоминает клепку или точечную сварку.

Второй тип соединения мембран — **плотный контакт** (рис. 1.10, *б*) — образуется, когда наружные поверхности плазмалемм практически соприкасаются, т. е. внеклеточной жидкости между ними почти не остается. В отличие от десмосомы, ограниченной небольшим дисковидным участком мембраны, такой контакт идет полосой по всей окружности клетки.

Так соединены друг с другом большинство эпителиальных клеток, покрывающих, например, внутреннюю поверхность пищеварительного тракта, которая соприкасается с продуктами переваривания. В процессе всасывания питательные вещества проходят через кишечный эпителий в кровеносные сосуды. Здесь может быть два пути транспорта: по щелям между эпителиальными клетками и через них. Однако для многих веществ, в частности, органических, внеклеточный путь перекрыт плотными контактами, и им приходится преодолевать плазмалемму. В результате та играет роль избирательно проницаемого барьера, контролируя типы и количества всасываемых продуктов пищеварения. Впрочем, непроницаемость плотного контакта, как и его «плотность», далеко не абсолютны. Он образован густой сетью волокон трансмембранных белков и в зависимости от типа эпителия более или менее легко пропускает разные ионы и воду. На рис. 1.10, *г* показаны плотный контакт и десмосома около поверхности двух эпителиальных клеток кишечника, обращенных в его просвет.

Третий тип соединения мембран — щелевой контакт (gap junction) — состоит из белковых каналов, связывающих цитоплазму соседних клеток (рис. 1.10, *в*). В области щелевого контакта между плазматическими мембранами двух клеток есть пространство шириной 2—4 нм, которое позволяет специфическим белкам из двух соседних мембран соединяться, образуя неболь-

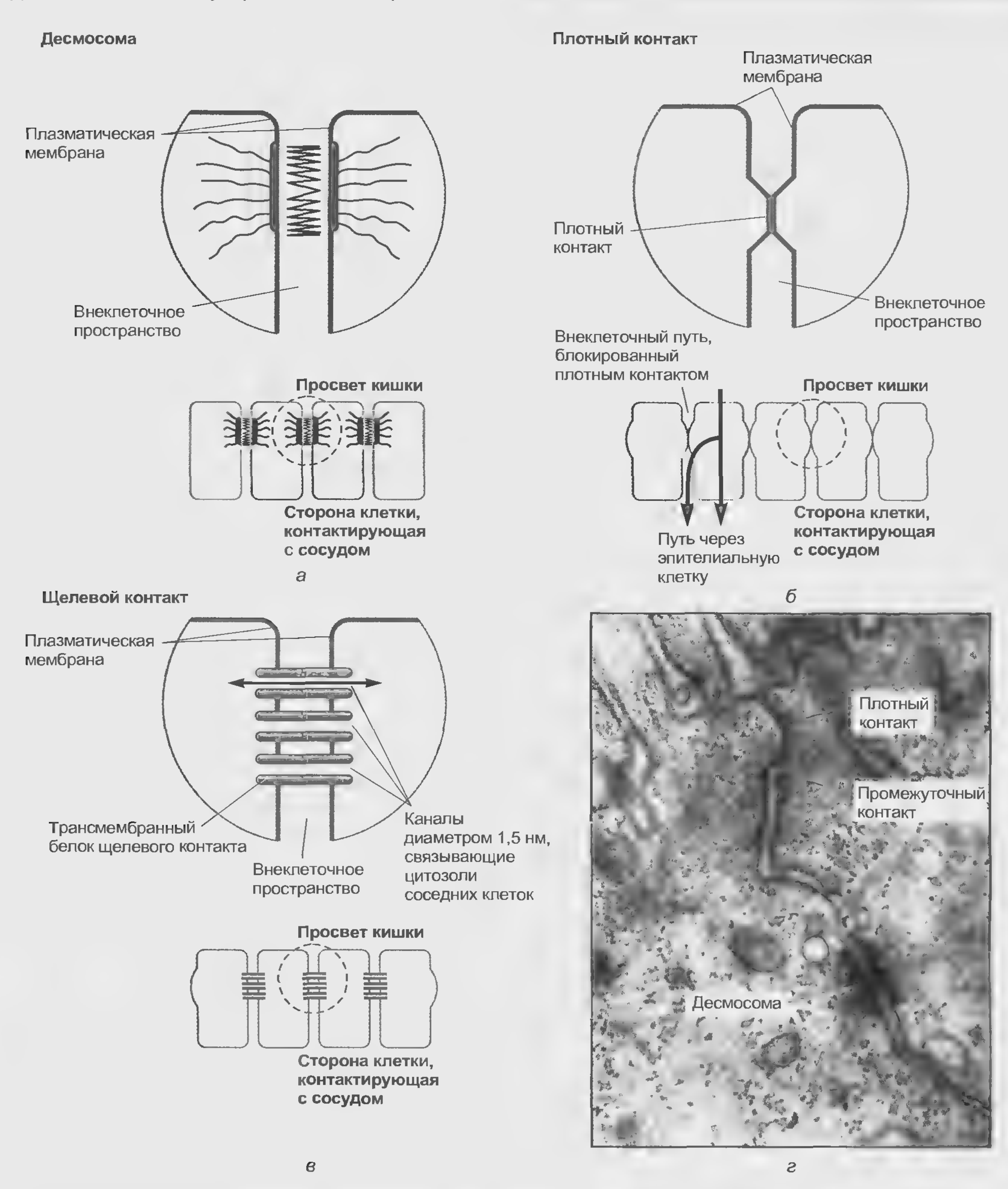


Рис. 1.10. Три типа специализированных межклеточных контактов: (*а*) десмосома; (*б*) плотный контакт; (*в*) щелевой контакт; (*г*) электронная микрофотография двух клеток кишечного эпителия, соединенных плотным контактом, расположенным ближе к поверхности кишечной полости, и десмосома, находящаяся ниже плотного контакта (электронная микрофотография из M. Farquhar, G. E. Palade, *J. Cell. Biol.*, 7:375—412, 1963)

шие ограниченные протеинами каналы, связывающие две соседние клетки. Небольшой диаметр таких каналов (около 1,5 нм) ограничивает все то, что может переходить из цитоплазмы одной клетки в другую (соседнюю). Эти каналы проницаемы для ионов, таких как Na^+, K^+, и небольших молекул, но исключают обмен высокомолекулярными белками. Щелевые контакты есть у разных типов клеток, включая мышечные клетки в сердце и гладкой мускулатуре, где такие связи играют очень важную роль в передаче электрической активности между клетками. В других случаях щелевые контакты координируют активность соседних клеток, позволяя химическим мессенджерам двигаться из одной клетки в другую.

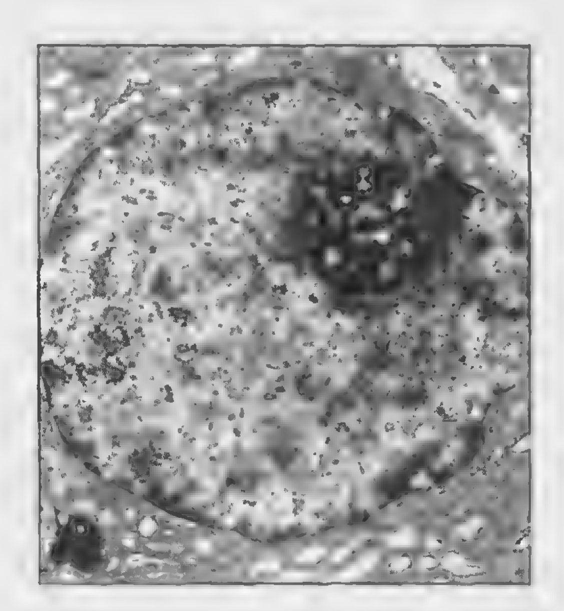
1.3. ОРГАНЕЛЛЫ КЛЕТОК

Содержимое клеток можно извлечь, растирая ткань между вращающимися стеклянными поверхностями (гомогенизация) или при помощи различных химических методов, разрывая плазматическую мембрану. После этого смесь (гомогенат) со взвешенными в растворе органеллами центрифугируют при помощи ультрацентрифуги при центробежной силе в тысячи раз большей, чем сила тяжести (дифференциальное центрифугирование). Органеллы клеток различных размеров и плотности оседают при разных скоростях, поэтому, контролируя время и скорость центрифугирования, можно выделить разные фракции. Исследование этих фракций под электронным микроскопом позволяет идентифицировать тип клеточных органелл, которые они содержат, путем сравнения с подобными структурами, найденными в интактных клетках. Эти изолированные органеллы клеток могут затем изучаться в целях выяснения их химического состава и метаболической функции.

1.3.1. Ядро

Подавляющее большинство клеток содержит одно ядро — самую крупную из ограниченных мембранами органелл клеток. Наиболее известные исключения из этого правила — многоядерные клетки скелетных мышц и безъядерные красные кровяные тельца (эритроциты). Главная функция ядра — хранение генетической информации и ее передача следующему поколению клеток. Эта информация, закодированая в молекулах ДНК, также используется для синтеза белков, которые определяют структуру и функции клетки. Ядро отделено от цитоплазмы **ядерной оболочкой**, состоящей из двух мембран. Через определенные интервалы вдоль своей поверхности обе мембраны присоединяются друг к другу, образуя края круглых отверстий, известных как **ядерные поры** (рис. 1.11). Молекулы РНК, которые определяют структуру белков, синтезируемых в цитоплазме, двигаются в цитозоль из ядра именно через эти ядерные поры. Белки, модулирующие экспрессию различных генов в ДНК, также проходят в ядро через эти поры. Движение макромолекул, таких как РНК и белков, через ядерную оболочку — процесс селективный, т. е. ограничивается специфическими макромолекулами. Энергетически зависимый процесс, который изменяет диаметр пор в ответ на специфические сигналы, вовлекается в процесс переноса.

Внутри ядра связанная с белками ДНК образует тонкую сеть нитей (тριад), называемых **хроматином**. Они в разной степени скручены, поэтому ядерное содержимое выглядит на электронных микрофотографиях неоднородным по плотности (см. рис. 1.11). Во время клеточного деления хроматиновые нити плотно





Ядро

Структура. Самая крупная органелла сферической или овальной формы локализована в центральной части клетки. Окружена оболочкой из двух мембран. Она пронизана порами, через которые между ядром и цитоплазмой идет обмен молекулами-посредниками. В ядре нет органелл, ограниченных мембранами. Внутри него находятся скрученные нити ДНК, известные как хроматин Ко времени клеточного деления они конденсируются в короткие тельца — хромосомы

Функция. Хранение и передача генетической информации в форме ДНК. Генетическая информация передается в цитоплазму, где из аминокислот синтезируются белки

Ядрышко

Структура. Плотная окрашенная волокнистая область внутри ядра; состоит из белков, связанных с ДНК (и рибосомальной РНК) в области, где считывается информация, относящаяся к рибосомальным протеинам

Функция. Место синтеза рРНК. Сборка РНК и белковых компонентов рибосомальных субъединиц, которые затем транспортируются в цитоплазму через ядерные поры

Рис. 1.11. Ядро (электронную микрофотографию любезно предоставил K. R. Porter)

конденсируются, образуя палочковидные тельца, называемые хромосомами.

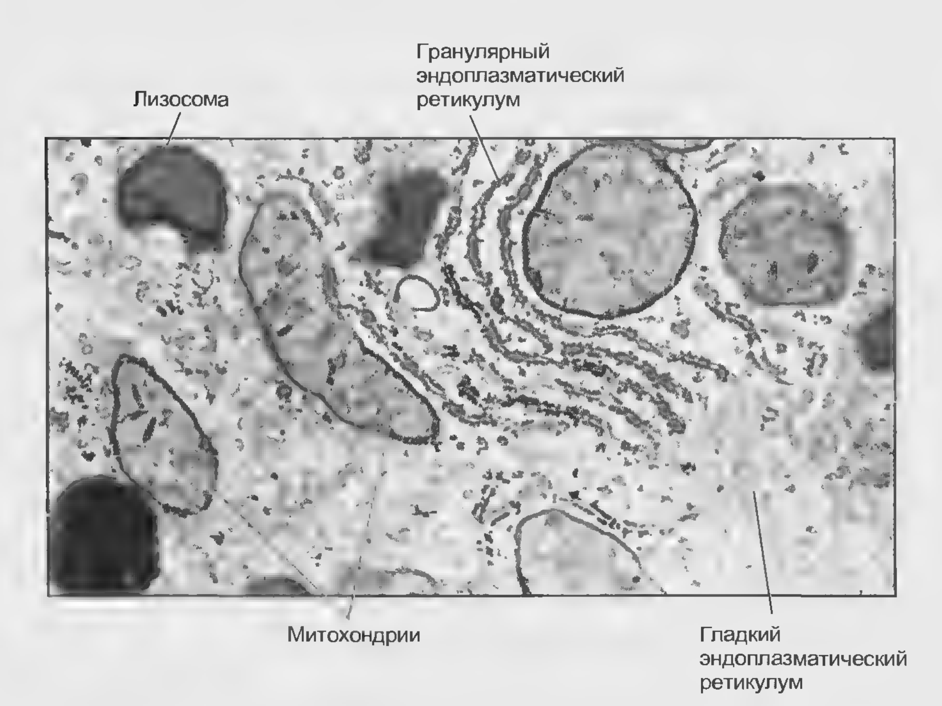
Самая заметная внутриядерная структура — **ядрышко**, уплотненный филаментозный участок, не окруженный мембраной. Оно связано со специфическими областями ДНК, которая содержит гены для образования специфической РНК, найденной в цитоплазматических органеллах, которые называются рибосомами (см. ниже). В ядрышке эта РНК и протеиновые компоненты рибосомальных субъединиц объединяются. Эти субъединицы затем выходят через ядерные поры в цитоплазму и там объединяются в функциональные рибосомы.

1.3.2. Рибосомы

Рибосомы — это органеллы, представляющие собой фабрики синтеза белка клеток. На рибосомах белковые молекулы синтезируются из аминокислот, используя генетическую информацию, которую несут матричные (информационные) РНК (иРНК или messenger RNA) от ядерной ДНК. Рибосомы — это большие частицы диаметром около 20 нм, состоящие, в свою очередь, из двух субъединиц (большой и малой) и образованные примерно из 70 белков и нескольких молекул РНК. Они находятся либо в цитоплазме (свободные рибосомы), либо связаны с гранулярным эндоплазматическим ретикулумом (связанные рибосомы, см. ниже). Белки, синтезируемые на свободных рибосомах, освобождаются в цитозоль, где выполняют свои функции. Белки, синтезируемые рибосомами, расположенными на гранулярном эндоплазматическом ретикулуме, проходят в полости ретикулума и затем передаются к другой органелле — комплексу Гольджи. Потом они секретируются из клеток или распределяются среди других органелл.

1.3.3. Эндоплазматический ретикулум

Наиболее протяженная цитоплазматическая органелла представляет собой систему мембранных цистерн, которые образуют **эндоплазматический ретикулум** (рис. 1.12). Эти мембраны окружают пространства,



Гранулярный эндоплазматический ретикулум

Структура. Обширная непрерывная сеть из уплощенных мембранных цистерн. Имеет рибосомальные частицы, прилегающие к цитозольной поверхности

Функция. Белки, синтезированные на связанных с ретикулумом рибосомах, проникают в его просвет, откуда перемещаются в другие органеллы или секретируются из клетки

Гладкий эндоплазматический ретикулум

Структура. Обширная непрерывная сеть из сильно разветвленных мембранных трубок, не несущая на поверхности рибосом. Может быть связана с гранулярным эндоплазматическим ретикулумом

Функция. Содержит ферменты для синтеза жирных кислот и стероидов. Хранит и освобождает ионы кальция, который контролирует различные клеточные процессы

Гранулярный эндоплазматический ретикулум



Гладкий эндоплазматический ретикулум



Рис. 1.12. Эндоплазматический ретикулум (электронная микрофотография из D. W. Fawcett *The Cell, An Atlas of Fine Structure*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1966)

продолжающиеся через всю сеть ретикулума. (Если исследуется одна микрофотография, эта непрерывность не видна, потому что только одна часть ретикулума представлена в одном срезе.)

Различают два типа эндоплазматического ретикулума: **гранулярный (шероховатый)** и **агранулярный (гладкий)**. Гранулярный эндоплазматический ретикулум имеет вид сплющенного мешка, а на его цитозольной поверхности располагаются рибосомы. Ядерная оболочка снаружи тоже несет рибосомы, а пространство между двумя ядерными мембранами сообщается с просветом гранулярного эндоплазматического ретикулума (см. рис. 1.4). Гранулярный эндоплазматический ретикулум вовлекается в упаковку протеинов, которые после созревания в комплексе Гольджи должны быть секретированы клеткой или распределены среди других органелл.

Агранулярный эндоплазматический ретикулум имеет трубчатую разветвленную структуру, и на его поверхности отсутствуют рибосомы. Это место синтеза липидов, а также резервуары, запасающие и высвобождающие ионы кальция, которые участвуют в контроле различных вариантов клеточной активности.

Гранулярный и агранулярный эндоплазматические ретикулумы существуют в одной и той же клетке, но их соотношение варьируется в разных клетках и иногда даже внутри той же самой клетки в зависимости от характера ее активности.

1.3.4. Комплекс Гольджи

Комплекс Гольджи, называемый также аппаратом Гольджи или пластинчатым комплексом, образован одной или несколькими стопками уплощенных, слегка вогнутых мембранных мешков (цистерн), образующих в целом чашевидную структуру (рис. 1.13). Обычно стопка одна, но в некоторых клетках этих стопок больше, и тогда каждая называется диктиосомой. Вокруг нее, особенно вблизи вогнутой поверхности, сосредоточены отделяемые от цистерн более или менее сферические мембранные пузырьки.

Белки поступают в комплекс Гольджи из шероховатой эндоплазматической сети и, проходя из одного его отсека в другой, подвергаются различным изменениям. Например, к полипептидным цепям присоединяются углеводы (образуются гликопротеины) или эти цепи укорачиваются. Затем модифицированные белки рассортировываются по разным транспортным пузырькам, которые, отделяясь от комплекса Гольджи, направляются к другим клеточным органеллам или плазматической мембране. Если эти пузырьки выбрасывают свое содержимое за пределы клетки, они называются **секреторными**.

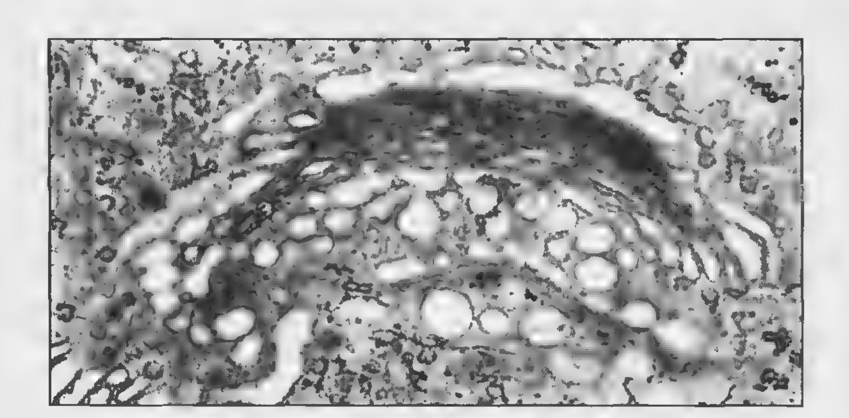
1.3.5. Эндосомы

Между поверхностью клетки и комплексом Гольджи находится совокупность пузырчатых и трубчатых мембранных структур, называемых **эндосомами**. С ними сливаются некоторые типы везикул, отшнуровавшихся от плазматической мембраны. И напротив, эндосомы отпочковывают транспортные везикулы, которые направляются к другим органеллам или поверхности клетки. Как и комплекс Гольджи, эндосомы участвуют в модификации, сортировке синтезированных веществ и обеспечивают их дальнейший адресный транспорт.

Комплекс Гольджи

Структура. Стопка вогнутых уплощенных мембранных цистерн, связанных с многочисленными везикулами. Обычно это одна структура, расположенная в центральной части клетки около ядра

Функция. Накапливает, модифицирует и сортирует белки, поступающие из гранулярного эндоплазматического ретикулума, чтобы затем распределить их в везикулах комплекса Гольджи. по другим органелам или секретировать из клетки



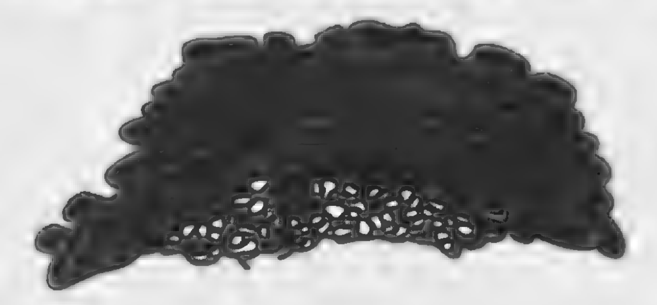


Рис. 1.13. Комплекс Гольджи (электронная микрофотография из W. Bloom, D. W. Fawcett *Textbook of Histology*, 9th ed. W. B. Sanders Company, Philadelphia, 1968)

1.3.6. Митохондрии

Митохондии связаны главным образом с химическими процессами, благодаря которым энергия, заключенная в химических связях молекулы АТФ, делается доступной для клеток. Большинство молекул АТФ, используемых клеткой, образуется в митохондриях путем процесса, который требует потребления кислорода и сопровождается выделением двуокиси углерода.

Митохондрии — это сферические или вытянутые, подобно палочкам, структуры, окруженные внутренней и внешней мембранами (рис. 1.14). Наружная мембрана гладкая, а внутренняя образует складки или трубочки, называющиеся кристами. Они направлены внутрь митохондриального пространства, или **матрикса**. Митохондии распределены по всей цитоплазме. Большое их количество (например, 1000) присутствует в клетках, которые нуждаются в большом количестве энергии, в то время как менее активные клетки содержат меньшее число митохондрий.

Митохондрии имеют небольшое количество ДНК в виде кольцевидной структуры, которая содержит гены для синтеза некоторых митохондриальных белков. Можно предположить, что клетки приобрели митохондрии много миллионов лет назад, когда бактериоподобный организм был поглощен другой клеткой, но не разрушился, а его метаболические функции объединились с метаболическими функциями клетки-хозяина.

1.3.7. Лизосомы

Лизосомы — это сферические или овальные органеллы, окруженные одиночной мембраной (см. рис. 1.4). Типичная клетка может содержать несколько сотен лизосом. Жидкость внутри лизосом обладает сильно кислой реакцией и содержит разнообразные пищеварительные ферменты. Это как бы желудки клетки, разрушающие бактерии и обломки мертвых клеток, которые были ею захвачены. Они могут также разрушать поврежденные и утратившие способность к нормальному функционированию клеточные органеллы. Особенно важную роль играют лизосомы в клетках защитных систем организма.

1.3.8. Пероксисомы

По структуре **пероксисомы** сходны с лизосомами. Это умеренно плотные овальные тельца, окруженные одиночной мембравой. Они, как митохондрии, потребляют молекулярный кислород, но в гораздо меньшем количестве. Кислород используется не для запасания энергии, а вступает в реакцию с отщеплением водорода от различных органических молекул, включая липиды, спирт и потенциально токсичные продукты, попавшие внутрь пищеварительного тракта. Одним из продуктов реакции является перекись водорода (H_2O_2), от которой происходит название органеллы. Высокие концентрации перекиси водорода токсичны для клетки, но





Митохондрия

Структура. Круглой или овальной формы тело окружено двумя мембранами. Внутренняя мембрана складывается, образуя кристы, которые направлены в матрикс митохондрий

Функция. Основное место образования АТФ с использованием O_2 и выделением CO_2. Содержит ферменты цикла Кребса и окислительного фосфорилирования

Рис. 1.14. Митохондрия (электронную микрофотографию любезно предоставил K. R. Porter)

сами пероксисомы ее разрушают и тем самым предотвращают токсический эффект. Предполагают, что эти органеллы возникли, когда в атмосфере стал повышаться уровень кислорода, чтобы защитить клетки от его потенциально токсического действия.

1.3.9. Цитоскелет

Помимо органелл, окруженных мембранами, цитоплазма большинства клеток содержит различные белковые нити (филаменты), образующие более или менее густую сеть, известную как **цитоскелет** (рис. 1.15). Как и обычный скелет тела, он необходим для сохранения определенной формы и выполнения движений.

По диаметру и типу белков, а также в зависимости от размеров, начиная с самых тонких, филаменты подразделяются на три класса элементов: микрофиламенты, промежуточные филаменты и микротрубочки (рис. 1.16). Микрофиламенты и микротрубочки могут быстро собираться и разъединяться, позволяя клетке изменять компоненты цитоскелетной сети согласно изменяющимся условиям. Промежуточные филаменты более стабильны: один раз собравшись, они менее приспособлены к разборке.

Микрофиламенты являются основным элементом цитоскелета любой клетки и состоят из сократительного белка **актина**.

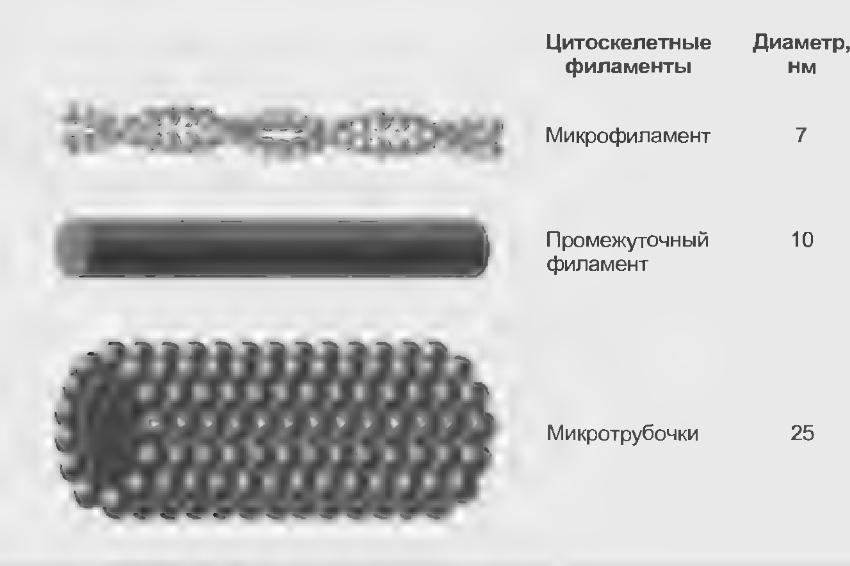
Промежуточные филаменты наиболее развиты в участках клетки, испытывающих сильные механические нагрузки (например, связаны с десмосомами).

Микротубулы, или микротрубочки, это полые трубочки диаметром около 25 нм, состоящие из субъединиц белка **тубулина**. Они образуют самую жесткую часть цитоскелета и присутствуют в длинных отростках нервных клеток. Микротрубочки расходятся лучами от области клетки, называемой **центросомой**, которая окружает два цилиндрических тела — **центриоли**. Центриоли образованы из девяти триплетов микротрубочек. Центросомы представляют собой облаконодобный аморфный материал, который регулирует образование и рост микротрубочек. В течение клеточного деления центросомы формируют из микротрубочек веретенообразные фибриллы, образующие веретено, которое обеспечивает расхождение хромосом. Микротрубочки и микрофиламенты также участвуют в движении органелл внутри цитоплазмы. Эти нитчатые элементы образуют пути, вдоль которых органеллы перемещаются с помощью моторных (сократительных) белков, прикрепленных к их поверхности.



Рис. 1.15. Клетка, окрашенная так, чтобы продемонстрировать промежуточные филаменты ее цитоскелета (из Roy A. Quintan, et al., *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 455, New York, 1985)

Реснички представляют собой похожие на волоски подвижные выросты на поверхности некоторых эпите-



Цитоскелетные филаменты	Диаметр, нм	Протеиновые субъединицы
Микрофиламент	7	Актин
Промежуточный филамент	10	Разные белки
Микротрубочки	25	Тубулин

Рис. 1.16. Филаменты цитоскелета, определяющие форму и подвижность клетки

лиальных клеток. Они имеют центральный стержень из микротрубочек, организованных в структуры, подобные тем, что наблюдаются в центриолях. Эти микротрубочки в комбинации с сократительными белками обеспечивают движение ресничек. В полых органах, которые выстланы реснитчатым эпителием, реснички колеблются назад и вперед, проталкивая содержимое полости вдоль поверхности эпителия.

Резюме

Клетки под микроскопом

1. Все живые организмы состоят из клеток.

2. Клетки бывают двух типов: прокариотические у бактерий и эукариотические у растений и животных.

Мембраны

1. Каждая клетка окружена плазматической мембраной (плазмалеммой).

2. Внутри любой эукариотической клетки находится множество мембранных образований и немембранных частиц и волокон, известных как клеточные органеллы.

3. Клетка делится на две главных области — ядро и цитоплазму, причем последняя состоит из цитозоля с погруженными в него органеллами (кроме ядра).

4. Мембраны, окружающие клетку и ее органеллы, регулируют транспорт молекул и ионов между окружающей средой и клеткой, а также между ее компартментами.

4.1. Мембраны состоят из двойного слоя (бислоя) липидов (главным образом, фосфолипидов), в который встроены белки.

4.2. Интегральные мембранные белки — это амфипатические белки, которые пронизывают мембрану, а периферические мембранные белки связаны с поверхностями мембраны.

5. Различают три типа соединений между соседними клетками.

5.1. Десмосомы связывают клетки в местах сильного растяжения.

5.2. Плотные контакты, свойственные в первую очередь эпителиальным клеткам, ограничивают прохождение молекул через внеклеточное пространство.

5.3. Щелевые контакты образуют каналы между цитозолем соседних клеток.

Органеллы

1. Ядро хранит и передает генетическую информацию.

1.1. Во время клеточного деления нити хроматина, состоящие из ДНК и белка, конденсируются и образуют хромосомы.

1.2. Рибосомальные субъединицы собираются в ядрышке.

2. Рибосомы, образованные из РНК и белков, являются местом синтеза белка.

3. Эндоплазматический ретикулум — сложная единая система уплощенных цистерн и трубочек в цитоплазме.

3.1. Гранулярный эндоплазматический ретикулум имеет прикрепленные к мембране рибосомы. Он, прежде всего, вовлечен в «упаковку» белков, которые секретируются клеткой или распределяются среди других органелл.

3.2. Агранулярный эндоплазматический ретикулум состоит из трубочек, не несет рибосом и служит местом синтеза липидов, а также накопления и высвобождения ионов кальция.

4. Комплекс Гольджи модифицирует, сортирует белки, синтезированные на гранулярном эндоплазматическом ретикулуме, и упаковывает их в секреторные везикулы.

5. Эндосомы — это окруженные мембраной везикулы, которые сливаются с везикулами, отделяемыми плазмалеммой, и сами отпочковывают везикулы, направляемые к другим органеллам.

6. Митохондрии — главная клеточная структура, которая потребляет кислород и в результате химических превращений образует двуокись углерода, передает энергию АТФ и поставляет энергию для клеточных функций.

7. Лизосомы переваривают материал, захватываемый клеткой.

8. Пероксисомы используют кислород, чтобы удалить водород из органических молекул, образуя при этом перекись водорода.

9. Цитоплазма содержит цитоскелет, состоящий из сети белковых волокон трех типов: микрофиламентов, промежуточных филаментов и микротрубочек.

Вопросы для повторения

1. Почему с точки зрения клеточного строения всех организмов слон крупнее мыши?

2. Опишите положение внутри клетки цитоплазмы, цитозоля и внутриклеточной жидкости.

3. Охарактеризуйте классы органических молекул, образующих клеточные мембраны.

4. Опишите ориентацию в мембране фосфолипидных молекул.

5. Какие компоненты плазматической мембраны обусловливают ее текучесть?

6. Опишите расположение и свойства интегральных и периферических мембранных белков.

7. Опишите структуру и функцию трех типов межклеточных соединений.

8. Каковы функции ядрышка?

9. Опишите локализацию и функцию рибосом.

10. Сравните структуру и функцию гранулярного и агранулярного эндоплазматических ретикулумов.

11. Назовите функции комплекса Гольджи.

12. Каковы функции эндосом?

13. Опишите структуру и главную функцию митохондрий.

14. Каковы функции лизосом и пероксисом?

15. Назовите три типа структур, образующих цитоскелет. Опишите клеточные структуры, состоящие из микротрубочек.

ГЛАВА 2. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОРГАНИЗМА

Атомы и молекулы представляют собой химические единицы структуры и функции клетки. В этой главе мы описываем отличительные черты главных веществ человеческого организма. Специфическая роль, выполняемая этими веществами, будет обсуждаться в следующих главах. В этой главе представлен развернутый словарь химических терминов и структур, с которым вы сможете сверяться в дальнейшем.

2.1. АТОМЫ

Единицы, которые образуют все химические вещества, называются атомами. Наименьший атом – водород, имеющий диаметр 5 миллиардных долей сантиметра. Каждый тип атома (углерод, водород, кислород и т. д.) называется химическим элементом. Хотя в природе существует более 100 элементов, только 24 из них известны как важные для структуры и функции человеческого организма (табл. 2.1). Химические свойства атомов могут быть описаны с помощью трех частиц, из которых они состоят, — протонов, нейтронов, электронов. Протоны и нейтроны очень маленькие, они располагаются в самом центре атома, составляя его **ядро**, тогда как электроны вращаются на стационарных орбитах на разных расстояниях от ядра. Эта модель, напоминающая Солнечную систему, крайне упрощена, но достаточна для описания химических и физических взаимодействий атомов.

Таблица 2.1

Необходимые для организма химические элементы

Элемент	Символ
Главные элементы: 99,3 % всех атомов	
Водород	H (63 %)
Кислород	O (26 %)
Углерод	C (9 %)
Азот	N (1 %)
Минеральные элементы: 0,7 % всех атомов	
Кальций	Ca
Фосфор	P
Калий	K
Сера	S
Натрий	Na
Хлор	Cl
Магний	Mg
Микроэлементы: менее 0,01 % всех атомов	
Железо	Fe
Иод	I
Медь	Cu
Цинк	Zn
Марганец	Mn
Кобальт	Co
Хром	Cr
Селен	Se
Молибден	Mo
Фтор	F
Олово	Sn
Кремний	Si
Ванадий	V

Таблица 2.2

Характеристика главных элементарных частиц

Частица	Масса относительно массы электрона	Электрический заряд	Локализация в атоме
Протон	1836	+1	Ядро
Нейтрон	1839	0	Ядро
Электрон	1	–1	Вращается вокруг ядра

Элементарные частицы различны по электрическому заряду. Протон заряжен положительно (+1), электрон – отрицательно (–1), а нейтрон электронейтрален (табл. 2.2). Поскольку протоны находятся в ядре атома, оно тоже обладает положительным зарядом, равным их числу. Однако атом в целом электронейтрален, поскольку заряд ядра компенсируется отрицательными электронами, которых столько же, сколько и протонов.

2.1.1. Атомный номер

Каждый атом содержит специфическое число протонов. Это его номер, который отличает один тип атома от других. Эта характеристика называется **атомным** (порядковым) **номером**. Например, у самого простого по строению водородного атома всего один протон, т. е. атомный номер равен единице, а у кальция атомный номер 20 – в его ядре 20 протонов. Поскольку, как уже говорилось, атомы электронейтральны, атомный номер соответствует и числу электронов в атоме.

2.1.2. Атомная масса

Атомы имеют очень маленькую массу, например атом водорода имеет массу, равную только $1{,}67 \cdot 10^{-24}$ г. Шкала **атомного веса** показывает массу атомов относительно массы других атомов. Эта шкала основывается на определении атомной массы углерода, равной 12. На этой шкале атом водорода имеет атомный

вес, равный примерно единице, что соответствует $^1/_{12}$ массы атома углерода. Атом магния с атомным весом 24 имеет двойную массу атома углерода.

Поскольку шкала атомного веса основана на отношении атомных масс, то она безразмерна. Единица атомной массы называется дальтоном (Да). Один дальтон эквивалентен $^1/_{12}$ массы атома углерода. Таким образом, углерод имеет атомный вес, равный ^{12}C, а атом углерода – массу, равную 12 Да.

Хотя число нейтронов в атомном ядре часто эквивалентно числу протонов, многие химические элементы могут существовать в многочисленных формах, называемых **изотопами**, которые различаются по числу нейтронов. Например, чаще всего встречаются атомы углерода в форме ^{12}C, у которых 6 протонов и 6 нейтронов, таким образом, его атомный номер равен 6. Протоны и нейтроны практически одинаковы по массе, поэтому атомная масса углерода ^{12}C имеет атомный вес 12. У радиоактивного изотопа углерода ^{14}C в ядре 6 протонов и 8 нейтронов, следовательно, его атомный номер равен 6, а атомный вес — 14.

Один грамм атомной массы химического элемента - количество элемента в граммах, эквивалентное величине его атомного веса. Таким образом, 12 г углерода (подразумевается, что этот углерод ^{12}C) – его грамм-атомная масса. Одна грамм-атомная масса любого элемента содержит то же число атомов. Например, 1 г водорода содержит $6 \cdot 10^{23}$ атомов, а 12 г углерода, чей атомный вес составляет 12 масс атома водорода, также имеет $6 \cdot 10^{23}$ атомов.

2.1.3. Атомный состав организма

Более 99 % атомов нашего тела представляют всего четыре химических элемента (см. табл. 2.1) – водород, кислород, углерод и азот.

Семь необходимых нам минеральных элементов дают основную часть веществ, растворенных во внутриклеточной и внеклеточных жидкостях. Большинство атомов кальция и фосфора формируют твердый матрикс костной ткани. Тринадцать необходимых микроэлементов присутствуют в очень небольших количествах, но без них невозможен нормальный рост и функция. Например, железо жизненно важно для переноса кровью кислорода.

Разумеется, в нашем организме можно обнаружить множество элементов, не перечисленных в табл. 2.1. Они попадают в ткани с едой, водой, вдыхаемым воздухом, но не нужны для нормальной работы биологических систем и могут ее даже нарушить. Например, попавший в пищеварительную систему мышьяк приведет к отравлению организма.

2.2. МОЛЕКУЛЫ

Два или более атомов, связанных вместе, формируют молекулу. Например, молекула воды состоит из одного атома кислорода и двух атомов водорода, что записывается в виде формулы H_2O. Структура глюкозы записывается как $C_6H_{12}O_6$, т.е. в ее молекуле 6 атомов углерода, 6 кислорода и 12 водорода. Такие формулы, однако, не показывают, как атомы связаны вместе в молекулы.

2.2.1. Ковалентные химические связи

Атомы в молекулах удерживаются вместе благодаря химическим связям, которые формируются, когда электроны передаются от одного атома к другому или когда они распределяются между двумя атомами. Самая сильная химическая связь между двумя атомами – ковалентная – формируется за счет образования общей или поделенной пар или нескольких электронов. В образование общей пары электронов каждый атом вносит по одному электрону (рис. 2.1). Атомы в большинстве молекул, найденных в теле, связаны ковалентными связями.

Атомы некоторых элементов могут образовывать более чем одну ковалентную связь и связываться одновременно с двумя или более атомами. Каждый тип атома образует характерное число ковалентных связей, которое зависит от числа электронов на их внешней ор-

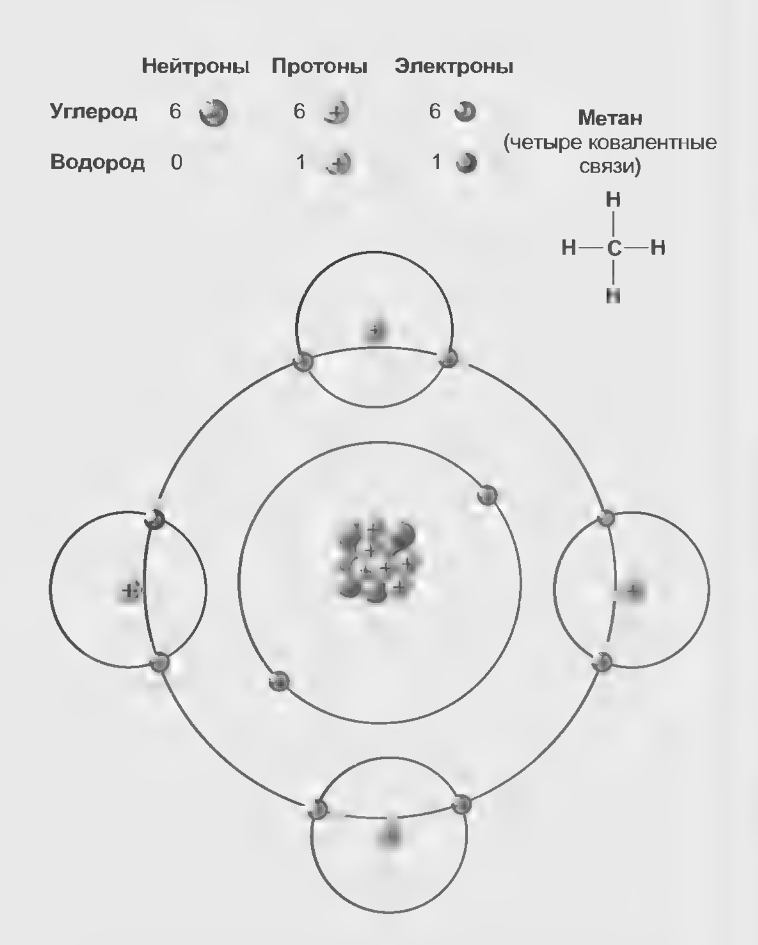


Рис. 2.1. Каждый из четырех атомов водорода в молекуле метана (CH_4) образует ковалентную связь с атомом углерода путем совместного владения одним своим электроном и одним электроном углерода. Каждая пара электронов — один электрон из углерода и один из водородного атома — образует ковалентную связь

бите. Число химических связей, формируемых четырьмя наиболее встречающимися в теле человека атомами, следующее: водород – 1, кислород – 2, азот — 3, углерод – 4. Когда рисуется структура молекулы, каждую ковалентную связь можно изобразить в виде линии, показывающей общую электронную связь (пару совместных электронов), например, ковалентные связи четырех элементов, упомянутых выше, могут быть представлены как

H—   —O—   —N—   —C—

Тогда молекула воды H_2O будет схематично изображаться таким образом:

H—O—H

В некоторых случаях две ковалентные связи – двойная связь (по числу общих электронных пар) – образуются между двумя атомами посредством общей электронной пары. Двуокись углерода CO_2 содержит две двойные связи

O=C=O

Обратите внимание, что и в этой молекуле атом углерода формирует четыре ковалентные связи, а каждый атом кислорода только две.

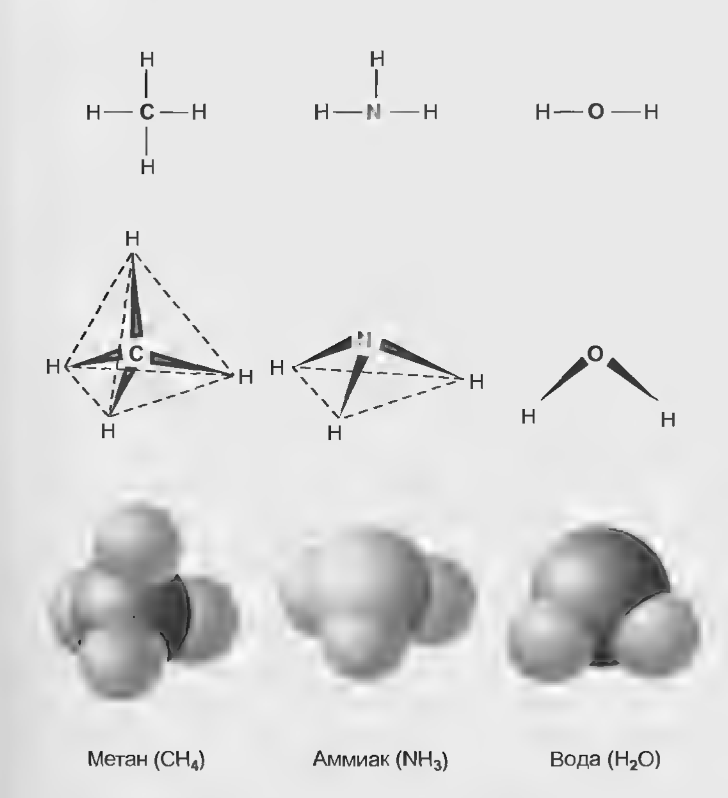


Рис. 2.2. Геометрическая конфигурация ковалентных связей вокруг атомов углерода, азота и кислорода, связанных с атомами водорода

2.2.2. Форма молекул

Когда атомы связываются вместе, они могут образовывать молекулы с разными формами. Хотя мы чертим диаграммную структуру молекулы на плоскости листа бумаги, молекулы в действительности трехмерны. Когда более чем одна ковалентная связь образуется с данным атомом, связи распределяются вокруг атома как симметричным, так и несимметричным образом (рис. 2.2).

Молекулы – это жесткая и негибаемая структура. Их форма может в определенных пределах меняться без разрыва ковалентных связей, связывающих их атомы вместе. Ковалентная связь подобна оси, вокруг которой вращаются соединенные ею атомы. Как показано на рис. 2.3, цепочка из шести углеродных атомов

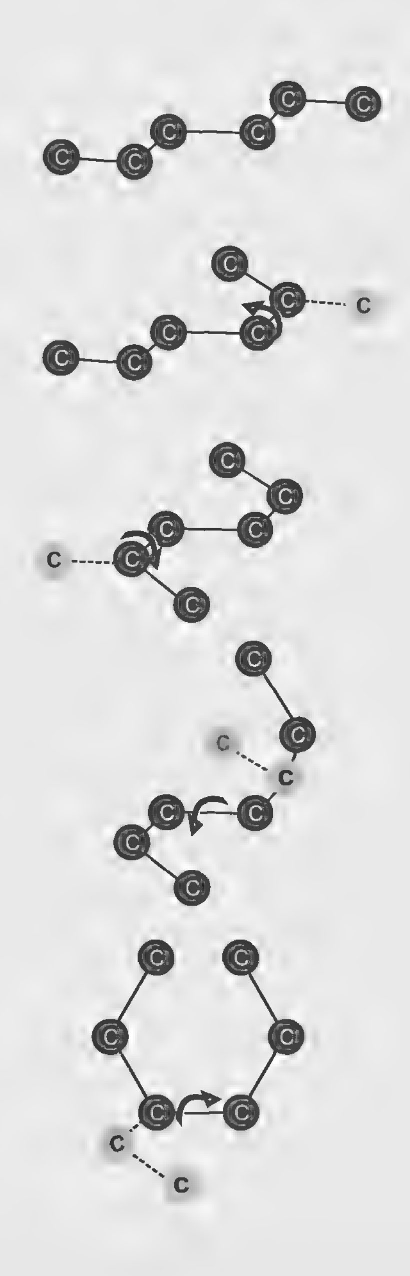


Рис. 2.3. Изменения форм молекул, возникающие вследствие вращения части молекулы вокруг части молекулы разных углерод-углеродных связей; трансформация этой молекулярной формы, например, от сравнительно прямой цепи в кольцо

может принимать разнообразные формы в результате вращения вокруг различных ковалентных связей. Как можно видеть, трехмерная конфигурация молекул один из важнейших факторов, определяющих молекулярное взаимодействие.

2.3 ИОНЫ

Атом электронейтрален, поскольку содержит равные количества отрицательных электронов и положительных протонов. Если атом присоединяет или теряет один или более электронов, он приобретает суммарный электрический заряд и становится **ионом**. Например, атом натрия (Na), который имеет 11 электронов, теряет один из них и становится ионом натрия (Na^+) с суммарным положительным зарядом, поскольку у него все еще 11 протонов, но только 10 электронов. С другой стороны, атом хлора (Cl), который имеет 17 электронов, может получить один электрон и стать ионом хлора (Cl^-) с суммарным отрицательным зарядом: теперь он имеет 18 электронов, но только 17 протонов. Некоторые атомы способны терять или присоединять более чем один электрон и становятся ионами с двумя или даже тремя единицами суммарного электрического заряда, например кальций (Ca^{2+}).

Атомы водорода, большинство минеральных элементов и микроэлементов легко образуют ионы. В табл. 2.3 приведены ионные формы некоторых из них. Положительно заряженные ионы называются **катионами**, а отрицательно – **анионами**. Вследствие способности проводить электричество при растворении в воде, ионные формы семи минеральных элементов называются **электролитами**.

Процесс образования ионов (ионизация) может встречаться в единичных атомах или в атомах, связанных в молекулы ковалентными связями. В молекулах наиболее часто встречаются две группы атомов: карбоксильные группы (–COOH) и аминогруппы ($-NH_2$). Именно они наиболее часто подвержены ионизации. Для этих случаев сокращенная формула, в которой указывается только часть молекулы, может быть написана как R–COOH или $R-NH_2$, где R обозначает оставшуюся часть молекулы. Карбоксильная группа ионизируется, когда кислород связывается с водородом, захватывая только электрон водорода, чтобы образовать карбоксильный ион ($R-COO^-$) и освободить водородный ион (H^+):

$$R-COOH \rightleftarrows R-COO^- + H^+$$

Аминогруппа может связать ион водорода, чтобы образовать ионизированную аминогруппу ($R-NH_3^+$):

$$R-NH_2 + H^+ \rightleftarrows R-NH_3^+$$

Ионизация каждой вышеупомянутой группы может быть обратимой, на что указывают двойные стрелки. Ионизированная карбоксильная группа может соединяться с ионами водорода, чтобы образовать неионизированную карбоксильную группу, а ионизированная аминогруппа может терять ион водорода и становится неионизированой.

2.4. СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Электроны вращаются вокруг атомного ядра по так называемым орбиталям. Атом наиболее устойчив, когда каждая орбиталь занята двумя электронами. Если же на наружной орбите находится только один электрон, то атом (или содержащая его молекула) представляет собой нестабильную частицу, называемую **свободным радикалом**. Большинство свободных радикалов быстро реагирует с другими атомами, заполняя орбиталь, на которой вращался один неспаренный электрон. Таким образом, свободные радикалы существуют очень короткое время: до тех пор, пока они не объединяются с другими атомами.

Свободные радикалы обозначаются жирной точкой около символа соответствующего атома. Примерами биологически важных свободных радикалов являются: супероксидный анион ($\cdot O_2^-$), гидроксильная группа ($OH\cdot$) и оксид азота ($NO\cdot$). Обратите внимание: в такой форме могут существовать как нейтральные атомы, так и ионы. Некоторые свободные радикалы играют важную роль в нормальных и патологических процессах внутри нашего организма.

2.5. ПОЛЯРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Когда электроны двух атомов взаимодействуют, оба атома могут владеть электронами в равной степени, образуя электрически нейтральную ковалентную связь.

Таблица 2.3

Наиболее часто встречающиеся ионные формы элементов

Атом	Химический символ	Ион (протон)	Химический символ	Приобретаемые или теряемые электроны
Водород	H	Ион водорода (протон)	H^+	1 отдан
Натрий	Na	Ион натрия	Na^+	1 отдан
Калий	K	Ион калия	K^+	1 отдан
Хлор	Cl	Ион хлора	Cl^-	1 приобретен
Магний	Mg	Ион магния	Mg^{2+}	2 отдано
Кальций	Ca	Ион кальция	Ca^{2+}	2 отдано

В тех случаях, когда один из атомов может полностью захватить электрон от другого, формируются два иона. Между этими крайними возможностями есть связи, в которых электроны связаны с атомами в равной степени, но расположены ближе к одному из них. Этот атом приобретает небольшой отрицательный заряд, в то время как другой, частично потерявший электрон, становится слегка положительным. Такие связи называются **полярными ковалентными** (или просто полярными), так как атомы имеют противоположный электрический заряд на каждом конце. Например, связь между водородом и кислородом в **гидроксильной группе** (—OH), в которой кислород слегка отрицателен, а водород слегка положителен:

$$\overset{(-)}{R—O}—\overset{(+)}{H}$$

(Плюсы и минусы в скобках – обозначение поляризации.)

Электрический заряд, связанный с концом полярной связи, значительно меньше, чем заряд у полностью ионизированного атома. Например, кислород в поляризованной гидроксильной группе имеет около 13 % отрицательного заряда, связанного с кислородом в ионизированной карбоксильной группе ($R—COO^-$). Полярные связи не имеют чисто электрического заряда, как это имеет место у ионов, поскольку они содержат равное количество отрицательных и положительных зарядов. Атомы кислорода и азота, которые имеют сравнительно сильное сродство с электронами, образуют полярные связи с атомом водорода. Наоборот, связь между атомами углерода и водорода, двумя атомами водорода и двумя атомами углерода электронейтральна (табл. 2.4).

Разные области одной молекулы могут содержать в разных своих частях неполярные, полярные связи и ионизированные группы. Молекула, содержащая значительное число полярных ионизированных групп, называется полярной молекулой. Молекула, которая преимущественно образована электронейтральными связями, называется неполярной, в остальных двух случаях она считается полярной. Как будет показано ниже, физические характеристики этих двух классов молекул сильно различаются своими свойствами, особенно растворимостью в воде.

2.5.1. Водородные связи

Электрическое притяжение между атомом водорода в полярной связи одной молекулы и атомом кислорода или азота в полярной связи другой молекулы или внутри той же связи самой молекулы, если связи достаточно отделены друг от друга, формирует **водородную связь**. Этот тип связи очень слаб и имеет только около 4 % силы полярных связей, связывающих водород и кислород внутри водной молекулы. На схемах водородная связь показывается пунктиром или точка-

Таблица 2.4

Примеры неполярных и полярных связей и ионизированных химических групп

Неполярные связи	—C—H (с вертикальными связями у C)	Углерод-водородная связь
	—C—C— (с вертикальными связями у каждого C)	Углерод-углеродная связь
Полярные связи	$\overset{(-)}{R—O}—\overset{(+)}{H}$	Гидроксильная группа (R—OH)
	$\overset{(-)}{R—S}—\overset{(+)}{H}$	Сульфгидрильная группа (R—SH)
	R—N(H(+))—R, (–) у N	Азотно-водородная связь
Ионизированные группы	R—C(=O)—O	Карбоксильная группа ($R—COO^-$)
	R—N⁺(H)(H)—H	Аминогруппа ($R—NH_3^+$)
	R—O—P(=O)(O)—O	Фосфатная группа ($R—PO_4$)



Рис. 2.4. Пять молекул воды. Обратите внимание, что полярные ковалентные связи связывают водородные и кислородные атомы внутри каждой молекулы и что водородные связи образуются между соединенными молекулами. Водородные связи представлены пунктирными линиями, а ковалентные — сплошными линиями

ми, чтобы отличить ее от ковалентной (рис. 2.4). Водородные связи между и внутри молекул играют важную роль в молекулярном взаимодействии и создании крупных молекул.

2.5.2. Вода

Водород – наиболее многочисленный атом нашего тела. Из каждых 100 молекул 99 приходится на долю молекул воды. Ковалентные связи, соединяющие два атома водорода с атомом кислорода в водной молекуле, полярны. Таким образом, кислород в воде имеет слегка отрицательный заряд, а каждый ион водорода – слегка положительный. Положительно поляризованная область вблизи атомов водорода одной молекулы воды электрически притягивается к отрицательным полярным областям атома кислорода в соседних водных молекулах посредством водородных связей (см. рис. 2.4).

При температуре тела вода существует в жидком состоянии. Водородные связи между ее молекулами непрерывно образуются и рвутся. Если температура повышается, водородные связи рвутся и молекулы воды переходят в газообразное состояние. И, напротив, при снижении температуры водородные связи рвутся менее часто, так что образуется все больше и больше кластеров молекул воды до тех пор, пока при 0 °С вода не замерзнет и перейдет в твердое состояние — лед.

Молекулы воды непосредственно участвуют в химических реакциях, описываемых следующим общим уравнением:

$$R_1 - R_2 + H - O - H \rightarrow R_1 - OH + H - R_2$$

В этой реакции ковалентные связи между группами R_1 и R_2 и между водородом и кислородом воды разрываются, а гидроксильная группа и атом водорода передаются R_1 и R_2 соответственно. Этот процесс называется **гидролизом** (вода гидролизует соединение $R_1 - R_2$). Многие крупные молекулы в процессе гидролиза распадаются на более мелкие, например, в процессе пищеварения.

2.6. РАСТВОРЫ

Вещества, растворяющиеся в жидкости, называются **растворимыми**, а жидкость, в которой они растворяются, **растворителем**. Растворимые вещества, перешедшие в растворитель, образуют раствор. В организме основным растворителем является вода, составляющая 60 % веса тела. Большинство химических реакций, проходящих в организме, вовлекают молекулы, которые растворены в воде, входящей в состав внутриклеточной или внеклеточной жидкости. Однако не все молекулы растворяются в воде.

2.6.1. Растворимость молекул

Чтобы раствориться в воде, вещество должно иметь электрическое притяжение к молекулам воды. Например, хлорид натрия (NaCl) – твердое кристаллическое вещество вследствие сильного электрического притяжения между положительно заряженными ионами Na^+ и отрицательно заряженными ионами Cl^-. Сильное притяжение между двумя противоположно заряженными ионами называется **ионной связью**. Когда кристалл NaCl помещается в воду, полярные молекулы воды притягиваются к заряженным ионам Na^+ и Cl^- (рис. 2.5). Кластеры водных молекул окружают ионы

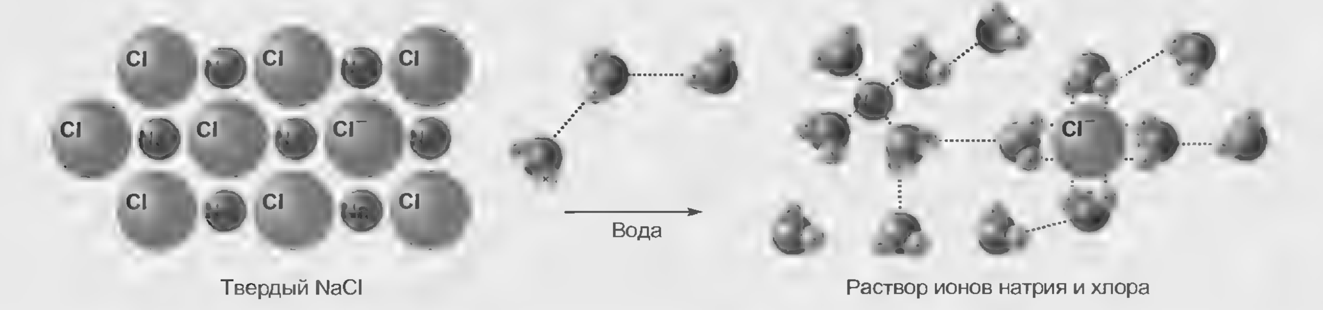


Рис. 2.5. Способность воды растворять кристалл NaCl зависит от электростатического притяжения между полярными молекулами воды и заряженными ионами натрия и хлора

Na^+ и Cl^-, позволяя им отделяться от твердого кристалла и переходить в воду, т.е. раствориться.

Молекулы, имеющие полярные связи и/или ионизированные группы, будут растворяться в воде. Такие молекулы являются **гидрофильными**, или «любящими воду». Таким образом, присутствие в молекуле таких ионизированных групп, как карбоксил или аминогруппы, или таких полярных групп, как гидроксильные, способствует растворению в воде. Наоборот, молекулы, содержащие углерод и водород, не растворимы в воде, так как их электрически нейтральные ковалентные связи не притягиваются к молекулам воды. Эти молекулы называются **гидрофобными**, или «боящимися воды».

Когда неполярные молекулы смешиваются с водой, образуются две фазы, как при смешивании масла с водой. Сильное притяжение между полярными молекулами «выжимает» неполярные молекулы из водной фазы. Такое разделение никогда не бывает полным: хотя бы мизерное количество неполярного вещества в водной фазе остается в растворенном состоянии.

Молекулы, которые имеют полярную или ионизированную группу на одном конце и неполярный участок на противоположном, т.е. состоящие из двух частей, называются **амфипатическими**. При смешивании с водой амфипатические молекулы образуют кластеры с полярными (гидрофильными) участками на поверхности, которыми они притягиваются к окружающим молекулам воды. Неполярные (гидрофобные) концы ориентируются внутрь кластера (рис. 2.6). Такое расположение обеспечивает максимальное взаимодействие между молекулами воды и полярными участками амфипатических молекул; неполярные молекулы могут растворяться в центральных неполярных участках этих кластеров и таким образом существовать в водных растворах в более высоких количествах, чем предполагающихся на основании их низкой растворимости в воде. Ниже будет показано, что ориентация амфипатических молекул играет важную роль в структуре клеточных мембран и в двух процессах — реабсорбции неполярных молекул из просвета желудочно-кишечного тракта и их дальнейшем транспорте в кровь.

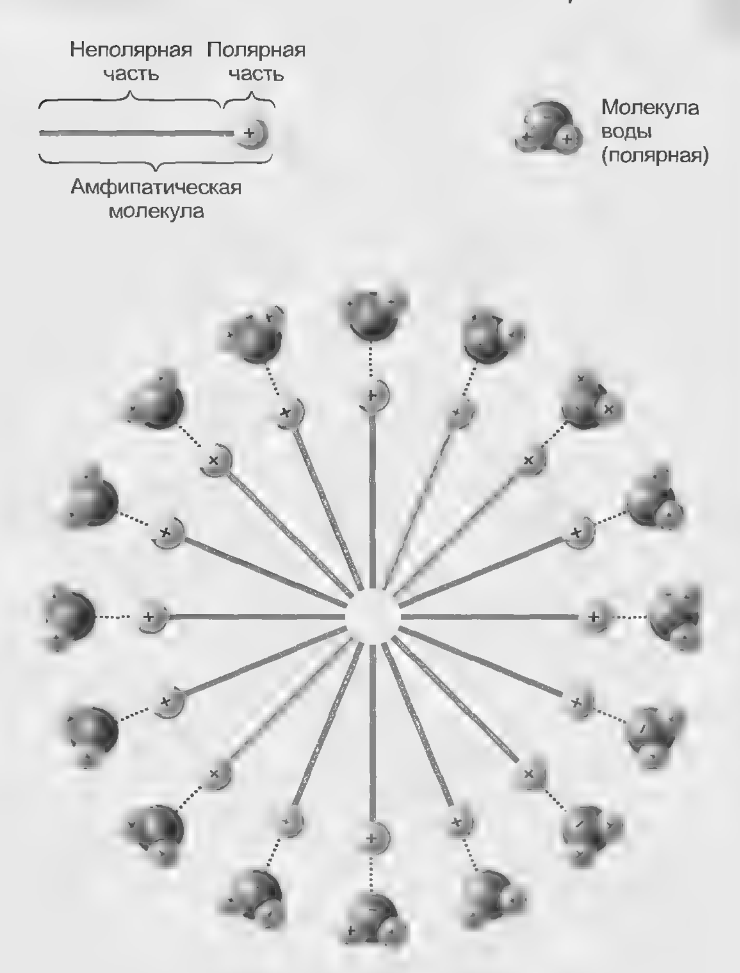


Рис. 2.6. В воде амфипатические молекулы собираются в сферические кластеры. Их полярные участки образуют водородные связи с молекулами воды на поверхности кластера

2.6.2. Концентрация

Концентрация раствора определяется как количество растворенного вещества в единице раствора. Количество вещества представляет собой его массу в граммах, миллиграммах (1 мг = 0,001 г = 10^{-3} г), микрограммах (1 мкг = 0,000001 г = 10^{-6} г). Объем жидкости измеряется в литрах, миллилитрах (1 л = 0,001 мл = = 10^{-3} л) и микролитрах (1 мкл = 0,000001 л = 10^{-6} л).

Концентрация растворенного вещества в растворе может быть выражена как количество граммов вещества, присутствующего в литре раствора (г/л). Сравнение концентраций двух различных веществ на основе числа *граммов* в одном литре раствора не показывает прямо, как много *молекул* каждого вещества присутствуют. Например, 10 г соединения X, молекулярный вес которого больше, чем у соединения Y, может содержать меньше молекул, чем 10 г вещества Y. Концентрация, выраженная в единицах г/л, используется наиболее часто, когда химическая структура раствора не известна. Если структура молекул известна, концентрацию обычно выражают в молях на один литр, и это означает единицу концентрации, основанную на числе растворенных молекул в растворе, как описывается ниже.

Молекулярный вес молекул равен сумме атомных весов всех атомов, входящих в состав молекулы. Например, глюкоза ($C_6H_{12}O_6$) имеет молекулярный вес 180 (6 · 12 + 12 · 1 + 6 · 16 = 180). Один моль (1 М) соединения — количество вещества в граммах, равное его молекулярному весу. Раствор, содержащий 180 г глюкозы (1 моль) в одном литре раствора, — одномолярный раствор глюкозы. Если же 90 г глюкозы растворено в таком количестве воды, чтобы получился 1 л раствора, ее концентрация в этом литре равна 0,5 М. Так же как 1 г-атом любого элемента содержит то же количество атомов, 1 моль (1 г-моль) любой молекулы содержит то же количество растворенных молекул — $6 \cdot 10^{23}$. Таким образом, раствор глюкозы с концентрацией 1 моль/л (1 М) содержит в литре столько же растворенных молекул, как и раствор мочевины или другого

вещества с концентрацией 1 моль/л (1 М). Концентрация веществ, растворенных в жидкостях организма, гораздо ниже 1 М. Многие вещества имеют концентрацию в пределах миллимолей (1 мМ = 0,001 М = 10^{-3} М), а иногда микромолей (1 мкМ = 0,000001 М = 10^{-6} М) или даже наномолей (1 нМ = 0,000000001 М = 10^{-9} М) в литре. (Хотя встречается обозначение М/л, часто пишется просто буква «М» и подразумевается разведение в 1 л.)

2.6.3. Ионы водорода и кислотность

Как уже говорилось, атом водорода содержит в ядре один протон, а на орбите — один электрон. Если электрон теряется, остается водородный ион (H^+), который представляет собой свободный протон. Ионы водорода (H^+) образуются, когда протон атома водорода в молекуле освобождается, оставляя позади электрон. Молекулы, которые в растворе теряют протоны (ионы водорода), называются **кислотами**.

$$HCl \rightarrow H^+ + Cl^-$$

Соляная кислота → *Хлорид*

$$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

Угольная кислота ⇄ Бикарбонат

$$CH_3-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-COOH \rightleftarrows H^+ + CH_3-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-COO^-$$

Молочная кислота ⇄ Лактат

И напротив, если вещество присоединяет водородный ион (протон), оно называется **основанием**. В приведенных выше реакциях бикарбонат и лактат являются основаниями, поскольку они могут присоединить ионы водорода (обратите внимание, что в двух реакциях двойные стрелки).

Таким образом, важно различать неионизированные кислоты и ионизированные основания, образованные из этих молекул, и отмечать, что для кислот (молочная кислота и угольная кислота) и оснований (лактат и бикорбанат), происходящих из этих кислот, используются разные термины. При соединении с ионами водорода основания понижают концентрацию водородных ионов в растворе.

Когда соляная кислота растворяется в воде, все ее атомы распадаются, образуя водородные ионы и ионы хлора, которые вновь уже не соединяются (не рекомбинируют) в растворе, что обозначено в уравнении только одной стрелкой.

Однако в случае молочной кислоты только фракция молекул молочной кислоты в растворе освобождает ионы водорода в любой момент. Таким образом, если 1 М раствора соляной кислоты сравнить с 1 М раствора молочной кислоты, то концентрация водородных ионов будет ниже в растворе молочной кислоты. Соляная кислота и другие кислоты, полностью ионизированные в растворе, известны как **сильные**, в то время как угольная и молочная кислоты, не полностью ионизированные в растворе, являются **слабыми**. Тот же принцип применяется к основаниям.

Следует подчеркнуть, что концентрация водородных ионов в растворе отражает только те ионы водорода, которые находятся в свободном состоянии, и не учитывают те, которые могут находиться в связанном, например с аминогруппами ($R-NH_3^+$).

Кислотность раствора представлена концентрацией свободных (несвязанных) ионов водорода в растворе. Чем выше концентрация водородных ионов, тем выше кислотность.

Концентрация водородных ионов обозначается как **pH**, который определяется как отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации ионов водорода

$$pH = -\lg[H^+].$$

(Квадратные скобки, ограничивающие символ иона водорода в приведенной формуле, обозначают концентрацию.) Таким образом, раствор с концентрацией ионов водорода 10^{-7} М имеет pH 7, в то время как более кислый раствор с концентрацией ионов водорода 10^{-6} М имеет pH 6. Обратите внимание, что при увеличении кислотности величина pH уменьшается. Изменение pH от 7 до 6 представляет собой увеличение концентрации ионов водорода в 10 раз.

Чистая вода, содержащая ионы H^+ и OH^- вследствие ионизации некоторых молекул, имеет концентрацию ионов водорода 10^{-7} М (pH 7) и называется **нейтральным раствором**. **Щелочные растворы** имеют меньшую концентрацию ионов водорода (pH выше, чем 7,0), в то время как **кислые растворы** содержат более высокую концентрацию ионов водорода (pH ниже, чем 7,0).

Во внеклеточной жидкости нашего организма концентрация ионов водорода составляет около $4 \cdot 10^{-8}$ М. Это соответствует pH 7,4 с нормальным диапазоном отклонений pH от 7,35 до 7,45, т.е. жидкости тела имеют слабощелочную реакцию. Большинство внутриклеточных жидкостей имеют немногим более высокую концентрацию ионов водорода (pH в диапазоне от 7,0 до 7,2), чем экстрацеллюлярная жидкость.

Как говорилось выше, ионизация карбоксильной и аминогруппы подразумевает освобождение и, соответственно, присоединение ионов водорода. Эти группы ведут себя как слабые кислоты и щелочи. В результате изменения кислотности растворов, содержащих карбоксильные группы и аминогруппы, изменяется электрический заряд этих молекул, сдвигая реакцию ионизации вправо или влево:

$$R-COO^- + H^+ \rightleftarrows R-COOH$$

Например, если кислотность раствора, содержащего лактат, увеличить, добавив соляную кислоту, концентрация молочной кислоты станет больше, а концентрация лактата уменьшится.

Если электрический заряд молекулы изменяется, ее взаимодействие с другими молекулами или другими

участками внутри той же самой молекулы также меняется и, таким образом, изменяются ее функциональные характеристики. Когда в экстрацеллюлярной жидкости концентрация ионов водорода выходит за пределы диапазона pH от 7,8 до 6,8, через короткий период времени это приведет к гибели организма. Как мы увидим далее, даже небольшие изменения в концентрации водородных ионов могут вызвать большие изменения во взаимодействии молекул.

2.7. КЛАССЫ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Поскольку большинство природных углеродсодержащих молекул обнаружено в составе живых организмов, эти вещества называются органическими и изучаются, соответственно, органической химией. (Неорганическая химия изучает молекулы, не содержащие углерод.) Химия живых организмов, **биохимия**, в настоящее время является частью органической.

Одним из свойств углеродного атома, которое сделало жизнь возможной, является способность образовывать четыре ковалентные связи с другими атомами и, в частности, с другими атомами углерода. Так как атомы углерода могут соединяться с атомами водорода, кислорода, азота и серы, то из относительно небольшого числа химических элементов может образовываться обширное число соединений. Некоторые из этих молекул очень большие (**макромолекулы**). Они состоят из тысяч атомов. Такие большие молекулы, известные как **полимеры** (много маленьких частиц), образуются путем связывания вместе сотен меньших молекул (мономеров). Структура макромолекул зависит от структуры и числа мономеров, связанных вместе, и положения в цепи каждого типа мономеров.

Большинство органических молекул в организме может быть отнесено к одной из четырех групп: углеводам, липидам, белкам и нуклеиновым кислотам (табл. 2.5).

2.7.1. Углеводы

Хотя **углеводы** составляют только около 1 % массы тела, они играют центральную роль в энергетическом обмене клеток. Углеводы образованы из атомов водорода и кислорода в пропорции, которая может быть представлена в общем виде формулой $C_n(H_2O)_n$, где n - любое целое число. Из этой формулы видно, почему класс таких молекул получил название **углеводы (карбогидраты)**, или водосодержащие (гидратированные) атомы углерода. К большинству атомов углерода в углеводородах присоединены атом водорода и гидроксильная группа:

$$H-\overset{|}{\underset{|}{C}}-OH$$

Присутствие многочисленных гидроксильных групп дает углеводам возможность легко растворяться в воде.

Многие углеводы на вкус сладкие. Именно к этому классу соединений относятся **сахара**. Простейшие по строению сахара - **моносахариды**, а наиболее распространенный из них — **глюкоза** ($C_6H_{12}O_6$). Эту шестиуглеродную молекулу часто называют «сахаром крови», потому что она - основной моносахарид, находящийся в крови.

Таблица 2.5

Основные классы органических молекул организма

Класс	Процент массы тела	Главные атомы	Подкласс	Субъединица
Углеводы	1	C, H, O	Моносахариды (сахара)	Моносахариды
			Полисахариды	
Липиды	15	C, H	Триацилглицериды	Три жирные кислоты + глицерин
			Фосфолипиды	Две жирные кислоты + глицерин + + фосфат + слабозаряженная азотсодержащая молекула спирта
			Стероиды	
Белки	17	C, H, O, N	Пептиды	Аминокислоты
			Белки	Аминокислоты
Нуклеиновые кислоты	2	C, H, O, N	ДНК	Нуклеотиды, содержащие основания аденин, гуанин, тимин, цитозин, сахар, дезоксирибозу и фосфат
			РНК	Нуклеотиды, содержащие основания аденин, гуанин, урацил или цитозин, сахар, рибозу и фосфат

Глюкоза

Рис. 2.7. Два способа изображения структуры моносахарида глюкозы

Глюкоза Галактоза

Рис. 2.8. Структурная разница между моносахаридами глюкозой и галактозой заключается в положении гидроксильной группы относительно плоскости кольца (выше или ниже)

Как показано на рис. 2.7, есть два способа изображения связей между атомами моносахаридов: первый — общепринятое изображение структуры органической молекулы, но второй дает лучшее представление о пространственной форме молекулы. Кислород и пять углеродных атомов образуют кольцо, которое лежит в одной плоскости, а водород и гидроксильные группы, соединенные с каждым атомом углерода, расположены выше и ниже плоскости этого кольца. Если одна из гидроксильных групп, расположенная ниже кольца, сдвигается выше кольца, то получается уже другой моносахарид (рис. 2.8).

Большинство моносахаридов в нашем организме содержат пять или шесть углеродных атомов и называются соответственно **пентозами** и **гексозами**. Эти молекулы могут соединяться друг с другом, образуя углеводы большего размера. Углеводы, состоящие из двух моносахаридных остатков, называются **дисахаридами**. Например, **сахароза** (рис. 2.9), известная как пищевой сахар, образована двумя моносахаридами, глюкозой и фруктозой. Процесс связывания большинства моносахаридов включает удаление гидроксильной группы от одного моносахарида и атома водорода — от другой. При этом образуются молекулы воды, а два сахара связываются друг с другом через атом кислорода. При гидролизе дисахарида эта связь, наоборот, разрушается за счет присоединения воды, что приводит к разъединению двух моносахаридов. Из других дисахаридов заслуживают упоминания мальтоза (глюкоза-глюкоза), состоящая из двух молекул глюкозы, образующихся в результате расщепления крупных молекул углеводов в кишечном тракте, а также молочный сахар лактоза (глюкоза-галактоза), который присутствует в молоке.

При соединении множества молекул моносахаридов образуются полимеры — **полисахариды**. Крахмал, находящийся в клетках растений, и гликоген, присутствующий в клетках животных и называемый также животным крахмалом (рис. 2.10), являются примерами полисахаридов. Обе молекулы полисахаридов образованы тысячами молекул глюкозы, соединенными в длинные цепи, и вся разница заключается лишь в степени ветвления вдоль цепи. Гидролиз этих полисахаридов ведет к образованию мономеров, молекул глюкозы.

2.7.2. Липиды

Липиды — это молекулы, состоящие преимущественно из атомов углерода и водорода. Поскольку эти атомы связаны нейтральными ковалентными неполярными связями, липиды неполярны и плохо растворяются в воде. Нерастворимость в воде является характерным физическим свойством этого класса органических молекул. У среднестатистического человека на их долю приходится 40 % органических веществ и 15 % веса тела. Основные подклассы липидов — это

Глюкоза + Фруктоза ⟶ Сахароза + Вода

Рис. 2.9. Сахароза (столовый сахар) — это дисахарид, образованный путем связывания вместе моносахаридов глюкозы и фруктозы

а

Мономер глюкозы

Гликоген

б

Рис. 2.10. Многие молекулы глюкозы, связанные линейно и путем ветвления, образуют ветвящийся полисахарид — гликоген, показанный в виде диаграммы (*а*). Четыре красных мономера в *б* соответствуют четырем мономерам глюкозы в *а*

жирные кислоты, триацилглицериды, фосфолипиды и стероиды.

Жирные кислоты

Жирная кислота состоит из углеводородной цепочки с карбоксилом на конце (рис. 2.11). Так как жирные кислоты в организме синтезируются путем соединения двухуглеродных фрагментов, большинство из них имеет четное число углеродных атомов (наиболее часто встречаются 16- или 18-углеродные жирные кислоты). Если все углеродные атомы связаны одинарными ковалентными связями, то такая жирная кислота называется **насыщенной**. Жирные кислоты, содержащие одну или больше двойных связей, называются **ненасыщен-**

Глицерин

Насыщенная жирная кислота

Полиненасыщенная жирная кислота

Триацилглицерин (жир)

Фосфолипид (фосфатидилхолин)

Рис. 2.11. Глицерин и жирные кислоты — это главные молекулы, которые объединяются, чтобы образовать триацилглицериды и фосфолипиды

ными. Когда существует одна двойная связь, говорят о **мононенасыщенной кислоте**. Когда таких связей более одной — о **полиненасыщенной** (см. рис. 2.11). Некоторые жирные кислоты могут быть превращены в специальный класс молекул, которые регулируют ряд клеточных функций. Эти модифицированные жирные кислоты, называемые **эйкозаноидами**, являются производными 20-углеродной полиненасыщенной жирной кислоты (арахидоновой).

Триацилглицериды

Триацилглицериды, известные также как триглицериды или просто «жиры», составляют большую часть липидов нашего организма. Эти вещества образуются путем соединения **глицерина** (трехуглеродного углевода) с тремя жирными кислотами (см. рис. 2.11). Каждая из трех гидроксильных групп глицерина связывается с карбоксильной группой жирной кислоты с высвобождением воды.

Три жирных кислоты в молекуле триацилглицерида могут быть любыми. Таким образом, различные жиры образуются жирными кислотами с цепочками разной длины и степенью насыщенности. Животный жир обычно содержит насыщенные жирные кислоты, в то время как растительные жиры содержат преимущественно ненасыщенные. Гидролиз триацилглицеридов приводит к освобождению жирных кислот от глицерина, а эти продукты могут расщепляться дальше с освобождением энергии, необходимой для функционирования клеток.

Рис. 2.12. Стероидная кольцевая структура (*а*) показана со всеми атомами водорода и углерода в кольцах и присоединенных группах, чтобы подчеркнуть общую кольцевую структуру этого класса липидов. (*б*) Различные стероиды имеют разные типы и число химических групп, присоединенных в разных местах стероидного кольца, как показано на примере структуры холестерина

Фосфолипиды

Фосфолипиды по строению близки к триацилглицеридам с одним важным отличием: третья гидроксильная группа глицерина связана с фосфатом, а не с жирной кислотой. Кроме того, к этому фосфату обычно присоединяется небольшая полярная ионизированная азотсодержащая молекула (см. рис. 2.11). Эти группы составляют полярную (гидрофильную) область на одном конце фосфолипида, в то время как цепочки жирной кислоты обеспечивают образование неполярного (гидрофобного) участка на противоположном. Таким образом, фосфолипиды — это амфипатические соединения. В воде они организуются в кластеры с полярными концами, которые притягивают молекулы воды.

Стероиды

Стероиды резко отличаются по структуре от молекул других подклассов липидов. Скелет молекул всех стероидов состоит из четырех прилегающих друг к другу углеродных колец (рис. 2.12). К этим структурам может быть присоединено несколько гидроксильных полярных группы, но число их недостаточно, чтобы сделать стероид водорастворимым. Примерами стероидов являются: холестерин, кортизол (синтезируется в надпочечниках), женские (эстроген) и мужские (тестостерон) половые гормоны, секретируемые гонадами.

2.7.3. Белки (протеины)

Термин «**протеин**» (белок) происходит от греческого слова «протиос», т. е. «главный», что отражает очень важную роль этих соединений. На них приходится примерно 50 % органического вещества в организме или 17 % его веса, они играют важнейшую роль почти во всех физиологических процессах. Состоят белки из углерода, водорода, кислорода, азота и небольших количеств других элементов, например, серы. Это макромолекулы, состоящие часто из тысяч атомов и образованные путем соединения вместе большого числа небольших мономеров, в результате чего образуются длинные цепи.

Аминокислоты как мономеры

Мономеры белков — это аминокислоты. Таким образом, белки представляют собой полимеры, состоящие из аминокислот. Каждая аминокислота, за исключением пролина, имеет свободную аминогруппу ($-NH_2$) и свободную карбоксильную группу ($-COOH$), связанные с концевым атомом углерода в молекуле (с α-углеродным атомом):

$$R-\underset{NH_2}{\overset{H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-COOH$$

Третья связь этого концевого углерода — связь с водородом, а четвертая — с остатком молекулы, которая является боковой цепью аминокислоты (R-группа в формуле). Эти боковые цепи относительно короткие и

насчитывают от одного атома водорода до девяти атомов углерода.

Во всех организмах белки состоят из одного и того же набора 20 разных аминокислот с соответствующими 20 различными боковыми цепочками. Боковые цепи могут быть неполярными (8 аминокислот), полярными (7 аминокислот) или ионизированными (5 аминокислот) (рис. 2.13).

Полипептиды

Аминокислоты соединяются вместе за счет взаимодействия карбоксильной группы одной аминокислоты

Заряд боковой цепи	Боковая цепь	Аминокислота
	R–	$H–C(–NH_2)–C(=O)–OH$: C–OH — Карбоксильная группа; NH_2 — Аминогруппа
Неполярный	CH_3–	$H–C(–NH_2)–COOH$ Аланин
	$(CH_3)_2CH–CH_2$–	$H–C(–NH_2)–COOH$ Лейцин
	CH=CH / CH C–CH_2– / CH–CH (бензольное кольцо)	$H–C(–NH_2)–COOH$ Фенилаланин
	$CH_2–CH_2$– / CH_2– (связь с N)	$H–C(–N(H))–COOH$ Пролин
Полярный	(+) (−) H–O–CH_2–	$H–C(–NH_2)–COOH$ Серин
	(+) (−) H–S–CH_2–	$H–C(–NH_2)–COOH$ Цистеин
Ионизированный	$O–C(=O)–CH_2–CH_2$–	$H–C(–NH_2)–COOH$ Глутамат (глутаминовая кислота)
	$NH_3–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2$–	$H–C(–NH_2)–COOH$ Лизин

Рис. 2.13. Структуры 8 из 20 аминокислот, обнаруженных в белках. Обратите внимание на то, что пролин не имеет свободной аминогруппы, но тоже образует пептидные связи

и аминогруппы другой, причем в процессе образования этой связи выделяется молекула воды (рис. 2.14). Эта связь называется **пептидной** (полярная ковалентная связь). Когда две аминокислоты связываются вместе, один конец получившейся молекулы имеет свободную аминогруппу, а другой – свободную карбоксильную группу. К этим свободным концам пептидными связями могут быть присоединены дополнительные аминокислоты. Последовательность аминокислот, связанных пептидными связями, называется **полипептидом**, или полипептидной цепью. Пептидные связи образуют каркас полипептида, а боковая цепь каждой аминокислоты выступает наружу из основной цепи. Если число аминокислот в полипептиде 50 или меньше, то такие молекулы условно называются пептидами. Если последовательность составляет более 50 аминокислот, то такие молекулы называют белками. Число 50 представляет собой произвольную величину, но оно стало условием для разграничения между длинными и короткими пептидами.

К боковым цепям определенных аминокислот (например, серина или треонина) могут присоединяться один или более моносахаридов, при этом образуется класс белков, называемых **гликопротеинами**.

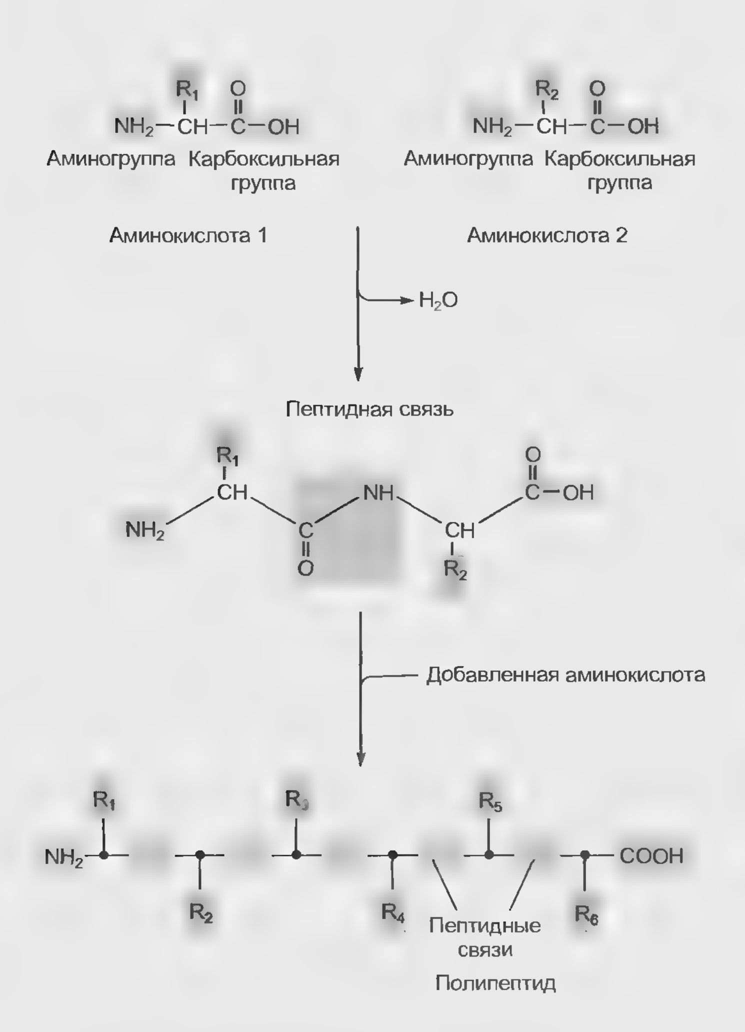


Рис. 2.14. Связывание аминокислот в полипептиде с помощью пептидных связей

Первичная структура белка

Два фактора определяют первичную структуру полипептида: 1) число аминокислот в цепи; 2) наличие в каждой позиции вдоль цепи специфического типа аминокислот (рис. 2.15). В каждой позиции вдоль цепи может находиться одна из 20 различных аминокислот. Подсчитаем число различных пептидов, которые образуются последовательностью из трех аминокислот. Любая из 20 различных аминокислот может занимать как первую, так вторую и третью позиции в последовательности. Таким образом, получается $20 \cdot 20 \cdot 20 = 20^3 = 8000$ возможных последовательностей трех аминокислот. Если же пептид состоит из шести аминокислот, то можно образовать 20^6 = 64 000 000 возможных комбинаций. Пептиды, состоящие из шести аминокислот, очень малы по сравнению с белками, которые могут иметь последовательность из тысячи или более аминокислот. Таким образом, всего из 20 аминокислот можно сформировать практически неограниченное количе-

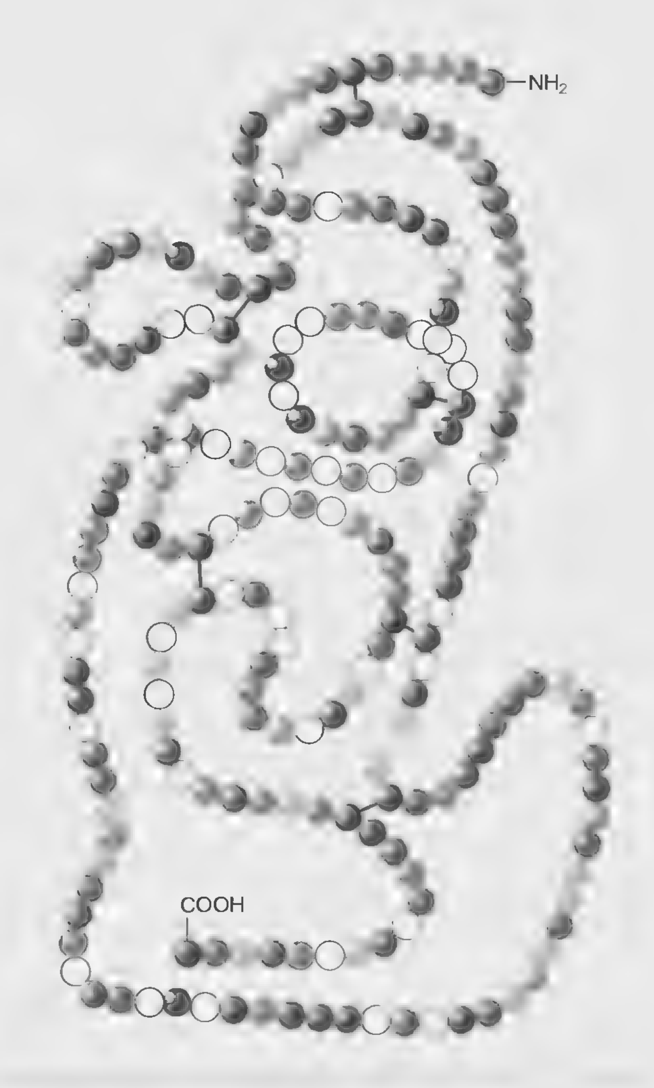


Рис. 2.15. Позиция каждой аминокислоты и общее число аминокислот в полипептидной цепи отличают один полипептид от другого. Полипептид, представленный на рисунке, содержит 223 аминокислоты (различные аминокислоты представлены кружочками, окрашенными в разные цвета). Связи между различными участками цепи (красный к красному) представляют ковалентные дисульфидные связи между боковыми цепями цистеина



Рис. 2.16. Конформация (форма) молекулы белка миоглобина. Каждая точка соответствует единичной аминокислоте (из Albert L. Lehninger)

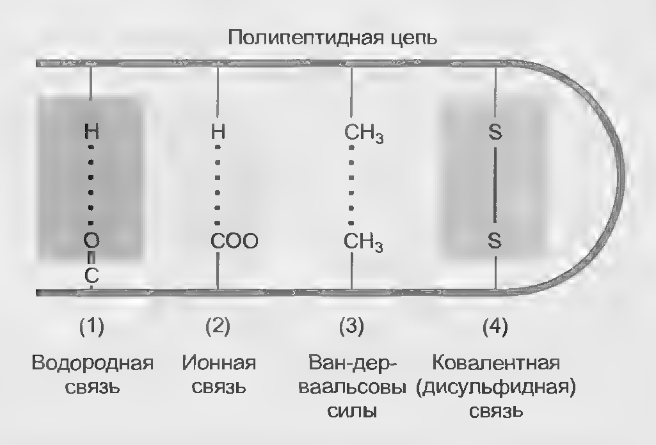


Рис. 2.17. Факторы, которые вносят вклад в скручивание полипептидных цепей и, таким образом, в их конформацию: (1) водородные связи, образующиеся между боковыми цепочками или между боковыми цепочками и окружающими молекулами воды; (2) ионные связи между полярными или ионизированными боковыми цепями; (3) ван-дер-ваальсовы силы между неполярными боковыми цепями; (4) ковалентные связи между боковыми цепями

ство полипептидов, различающихся по последовательности аминокислот и общему числу аминокислот в цепи.

Пространственная структура белка (конформация белка)

Полипептидная цепь аналогична ниточке бус: каждая бусина представляет собой аминокислоту (см. рис. 2.15). Более того, так как аминокислоты могут вращаться вокруг пептидных связей, полипептидная цепочка способна изгибаться и укладываться в виде различных форм. Трехмерная форма молекулы называется **конформацией** (рис. 2.16). Конформации пептидов и белков играют главную роль в их функционировании.

Четыре фактора определяют конформацию полипептидной цепи после того, как образуется последовательность аминокислот: 1) водородные связи между участками цепи или между участками цепи и окружающими молекулами воды; 2) ионные связи, образующиеся между полярными и ионизированными участками вдоль цепи; 3) ван-дер-ваальсовы силы, представляющие собой очень слабые силы притяжения между близко расположенными неполярными (гидрофобными) участками; 4) ковалентные связи между боковыми цепями двух аминокислот (рис. 2.17).

Примером притяжения разных участков полипептидной цепи является водородная связь, которая образуется между водородом, связанным с атомом азота в одной пептидной связи, и кислородом с двойной связью, расположенным в другой пептидной связи (рис. 2.18).

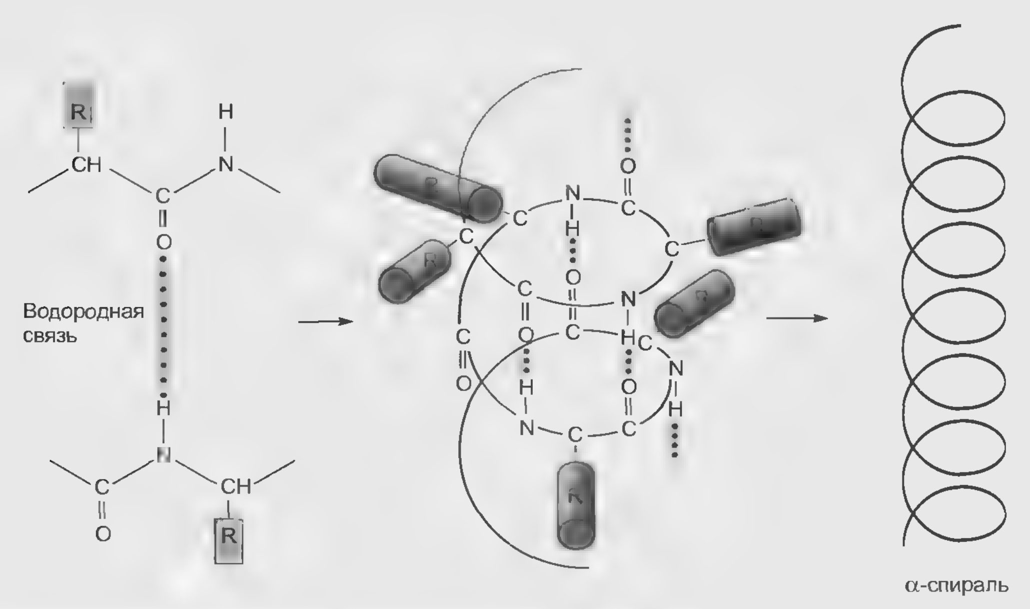


Рис. 2.18. Водородные связи, образующиеся между регулярно расположенными пептидными связями, могут привести к формированию спиральной конформации в полипептидной цепи

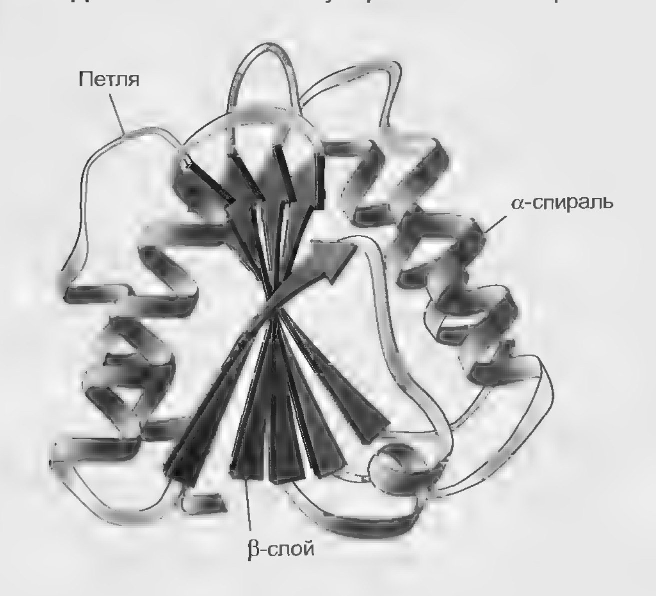


Рис. 2.19. Схема иллюстрирует расположение каркаса единичной полипептидной цепи в пространстве. Спиральные участки (синие) закручены, β-слои (красные), образованные из параллельных цепей, показаны как сравнительно прямые стрелы, петли (желтые) соединяют различные спирали и β-слоистые участки. Начиная с конца цепи, отмеченного как «β-слой», представлена цепь аминокислот, уложенная в различные конформации

Поскольку пептидные связи расположены вдоль цепи через равные интервалы, то водородные связи между ними имеют тенденцию придавать цепи пространственную организацию, называемую **α-спиралью**. Водородные связи могут также образовываться между пептидными связями, когда выступающие участки полипептидной цепи идут примерно параллельно одна другой, образуя сравнительно прямые структуры типа складчатого слоя, которые называются **β-слоями** (рис. 2.19). Однако по разным причинам данные участки полипептидных цепей могут и не образовывать конформации в виде α-спирали или β-слоя. Например, размеры боковых цепей и ионные связи между противоположно заряженными боковыми цепями могут препятствовать образованию повторяющихся водородных связей, необходимых для образования этих структур. Эти неупорядоченные участки, называемые петлями, встречаются в местах, связывающих более регулярные α-спиральные и β-структурные участки (см. рис. 2.19).

Ковалентные связи между определенными белковыми цепями могут также искривлять регулярные складчатые слои. Например, боковая цепь аминокислоты цистеина содержит сульфгидрильную группу (R – SH), которая может взаимодействовать с сульфгидрильной группой в другой боковой цепи цистеина, образуя **дисульфидную связь** (R – S – S – R), связывающую две аминокислотные цепи вместе (рис. 2.20). Такие дисульфидные ковалентные связи образуются между участками полипептидной цепи в противоположность более слабым водородным и ионным связям, которые легче разрушаются. В табл. 2.6 представлены типы связывающих сил, вносящих вклад в конформацию полипептидных цепей. Эти же связи вовлечены и в другие межмолекулярные взаимодействия, которые будут описаны позднее.

Большинство белков состоят не из одной, а нескольких полипептидных цепей, и они известны как **мультимерные** (олигомерные) **белки**. Те же факторы, что влияют на конформацию одного полипептида, определяют взаимодействие между полипептидами в олигомерных белках. Таким образом, цепи могут поддерживаться вместе благодаря взаимодействию между разными ионизированными, полярными и неполярными боковыми радикалами цепи, а также за счет образования дисульфидных ковалентных связей между цепями.

Полипептидные цепочки в олигомерных белках могут быть как идентичными, так и различными. Например, гемоглобин, белок переносящий кислород в крови, представляет собой олигомерный белок с четырьмя полипептидными цепями, причем две из них одного типа, а две – другого (рис. 2.21).

Первичная структура (последовательность аминокислот) подавляющего количества белков известна, но трехмерная организация определена только для очень небольшого числа. Так как изменять упаковку полипептидной цепи могут многие факторы, в настоящее время невозможно точно предсказать пространственную организацию белка на основе его первичной структуры.

Полипептидная цепь; + X ⟶ Дисульфидная связь + X—2H

Рис. 2.20. Образование дисульфидных связей между боковыми цепями двух цистеиновых остатков связывает два участка полипептида. Во время образования дисульфидной связи водородные атомы сульфгидрильных групп цистеина переносятся на другую молекулу, X

Таблица 2.6

Силы связи между атомами и молекулами

Связь	Сила	Характеристика	Пример
Водородная	Слабая	Электрическое притяжение между поляризованными связями, обычно водородом и кислородом	Притяжение между пептидными связями, формирующими α-спиральную структуру белков, и между полярными боковыми цепями аминокислот, вносящими вклад в конформацию белка; притяжение между молекулами воды
Ионная	Сильная	Электрическое притяжение между противоположно заряженными ионными группами	Притяжение между ионизированными группами боковых радикалов аминокислот белковой цепи, вносящее вклад в конформацию белка; притяжение между ионами в соли
Ван-дер-ваальсова	Очень слабая	Притяжение между неполярными молекулами и группами, когда они очень тесно прилегают друг к другу	Притяжение между неполярными аминокислотами в белках, вносящее вклад в их конформацию; притяжение между молекулами липидов
Ковалентная	Очень сильная	Обобществление электронов между атомами; обобществленные электроны эквивалентны, в то время как в полярных связях электрон находится ближе к одному из атомов в паре	Большинство связей, связывающих атомы при образовании молекулы

2.7.4. Нуклеиновые кислоты

На долю **нуклеиновых кислот** приходится всего 2 % веса тела, однако эти молекулы очень важны, поскольку ответственны за хранение, экспрессию и передачу генетической информации. Воспроизведение (экспрессия) генетической информации (в виде специфических белков) определяет, будет ли организм человеком или мышью или будут клетки мышечными или нервными.

Известны два типа нуклеиновых кислот — **дезоксирибонуклеиновая (ДНК)** и **рибонуклеиновая (РНК)**. Молекулы ДНК хранят генетическую информацию, закодированную в виде последовательности мономеров, в то время как молекулы РНК вовлечены в процесс декодирования этой информации в виде инструкций, которые определяют связывание друг с другом аминокислот в специфической последовательности при образовании полипептидной цепи.

Оба типа нуклеиновых кислот являются полимерами и представляют собой линейную последовательность повторяющихся мономеров. Каждый мономер, называемый **нуклеотидом**, состоит из трех главных компонентов: фосфатной группы, сахара (пентозы) и кольца, образованного из атомов углерода и азота и являющегося основанием, поскольку может присоединять ионы водорода (рис. 2.22). Фосфатная группа одного нуклеотида связана с сахаром соседнего, образуя цепь с основанием, выступающим наружу по отношению к фосфатно-сахарному каркасу.

ДНК

Нуклеотиды ДНК содержат пятиуглеродный сахар **дезоксирибозу** (отсюда пошло и название «дезоксирибо-

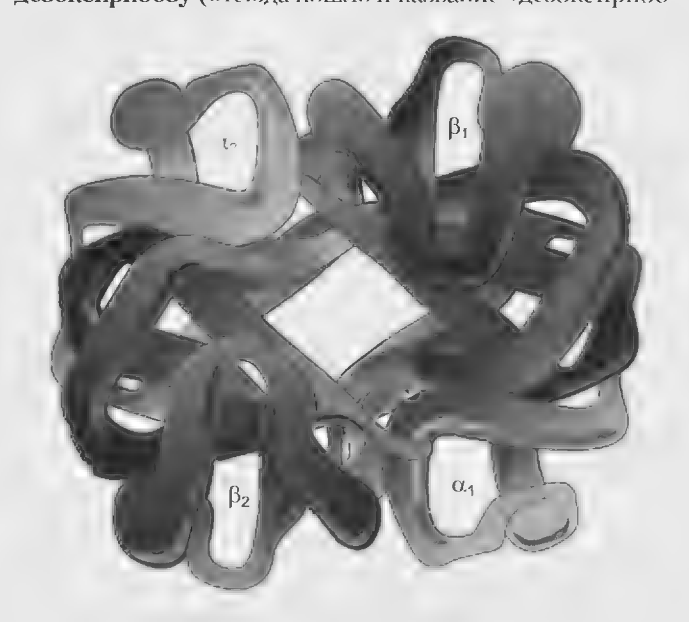


Рис. 2.21. Гемоглобин — олигомерный белок, образованный из двух идентичных α- и двух идентичных β-цепей (группы гема, присоединенные к каждой глобиновой цепи, не показаны)

Фосфат

Основание (цитозин)

Сахар (дезоксирибоза)

Типичный дезоксирибонуклеотид

Фосфат

Основание (цитозин)

Сахар (рибоза)

Типичный рибонуклеотид

б

Рис. 2.22. Мономерные единицы ДНК и РНК. Нуклеотиды образованы из сахара, основания и фосфата. Дезоксирибонуклеотиды, присутствующие в ДНК (*а*), содержат сахар дезоксирибозу. (*б*) Сахар в рибонуклеотидах, присутствующих в РНК, это рибоза, которая имеет ОН-группу в том положении, где в дезоксирибозе эта группа отсутствует

нуклеиновая кислота»). В ДНК присутствуют четыре разных нуклеотида, соответствующих четырем различным основаниям, которые могут быть связаны с дезоксирибозой. Эти основания подразделяются на два класса: 1) **пуриновые основания** – аденин (А) и гуанин (Г), имеющие два связанных кольца, состоящих из атомов азота и углерода; 2) **пиримидиновые основания** – цитозин (Ц) и тимин (Т), которые состоят только из одного кольца (рис. 2.23).

Молекула ДНК состоит не из одной, а из двух цепей нуклеотидов, закрученных в форме двойной спирали (рис. 2.24). Две полинуклеотидные цепи удерживаются вместе водородными связями между пуриновыми основаниями одной цепи и пиримидиновыми основаниями противоположной. Кольцо каждого основания лежит в плоскости, перпендикулярной фосфатсахарному каркасу, являясь как бы ступенью на спиральной лестнице. Эти спаренные основания поддерживают постоянное расстояние между фосфатсахарным каркасом двух цепей по мере того, как те закручиваются одна вокруг другой.

Специфичность определяется путем образования пар между основаниями, что, в свою очередь, обусловлено расположением групп, образующих водородные связи, в четырех азотистых основаниях, представленных в ДНК (рис. 2.25). Три водородные связи образуются между пуриновым основанием гуанином и пиримидиновым основанием цитозином (Г– Ц-спаривание), в то время как только две водородные связи могут быть

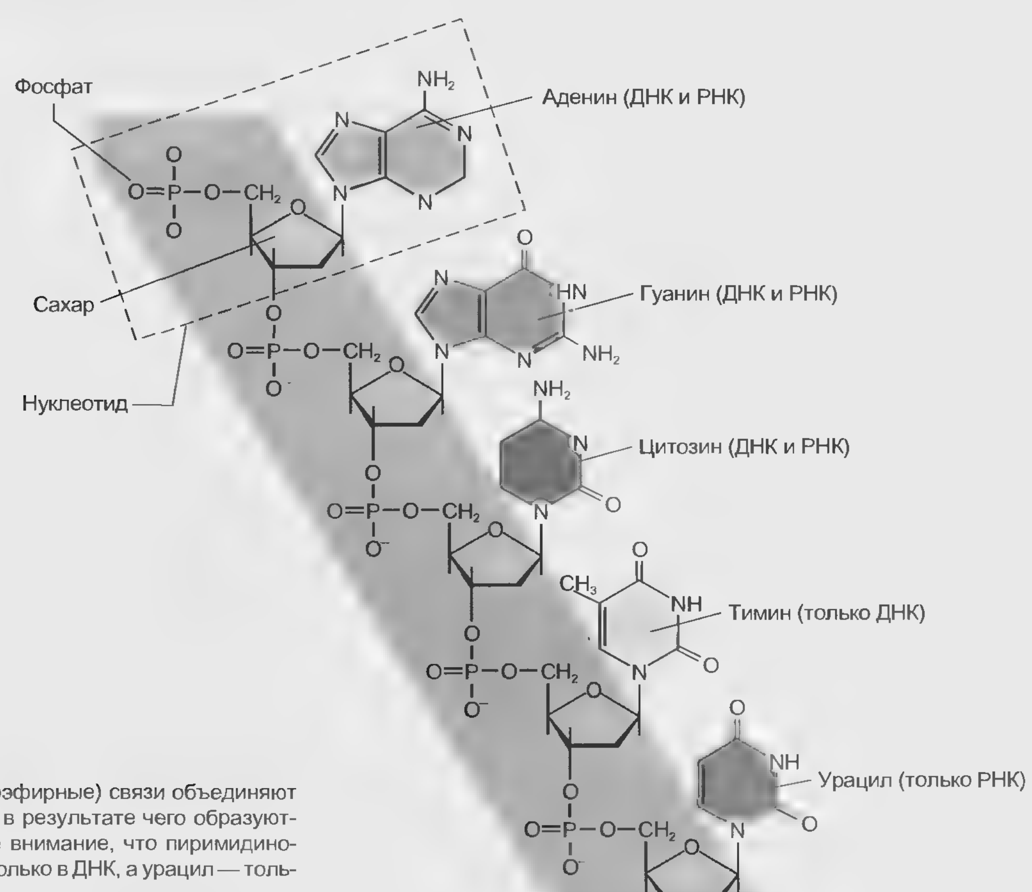


Рис. 2.23. Фосфатсахарные (фосфоэфирные) связи объединяют нуклеотиды в последовательность, в результате чего образуются нуклеиновые кислоты. Обратите внимание, что пиримидиновое основание тимин присутствует только в ДНК, а урацил — только в РНК

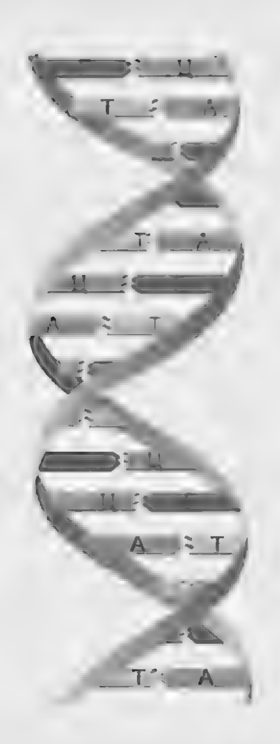


Рис. 2.24. Спаривание между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями обеспечивает связывание двух полинуклеотидных нитей ДНК в двойную спираль

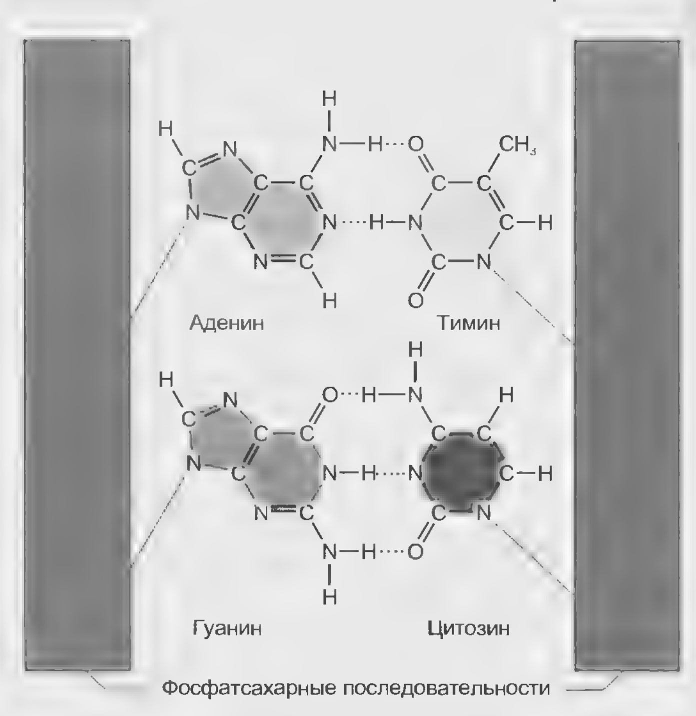


Рис. 2.25. Водородные связи между нуклеотидными основаниями в ДНК определяют специфичность спаривания оснований: аденин с тимином и гуанин с цитозином

сформированы между пуриновым основанием аденином и пиримидиновым основанием тимином (А–Т спаривание). В результате Г всегда связан с Ц, а А всегда связан с Т. Эта специфичность обуславливает механизм удвоения ДНК и передачи генетической информации.

РНК

Молекулы РНК отличаются от ДНК только по нескольким позициям (табл. 2.7): 1) РНК состоит из единичной, а не из двойной цепи нуклеотидов: 2) в РНК сахар каждого нуклеотида рибоза, а не дезоксирибоза; 3) пиримидиновое основание тимин (Т), присутствующее в ДНК, замещается в РНК пиримидиновым основанием урацилом (У) (см. рис. 2.23), который может спариваться с пуриновым основанием аденином (А–У-спаривание). Другие три основания аденин, гуанин и цитозин одинаковы как в ДНК, так и в РНК. Хотя РНК содержит только одну цепь нуклеотидов, ее участки могут поворачиваться и спариваться с основаниями нуклеотидов той же самой цепи или другими молекулами РНК или ДНК.

Таблица 2.7

Состав ДНК и РНК

Компонент	ДНК	РНК
Сахар нуклеотидов	Дезоксирибоза	Рибоза
Основания нуклеотидов:		
пуриновые	Аденин Гуанин	Аденин Гуанин
пиримидиновые	Цитозин Тимин	Цитозин Урацил
Число цепочек	Две	Одна

Резюме

Атомы

1. Атомы состоят из трех элементарных частиц: положительно заряженных протонов и электронейтральных нейтронов, образующих ядро, вокруг которого вращаются отрицательные электроны.

2. Атомным номером называется число протонов в атоме, но поскольку он электронейтрален, это одновременно и число его электронов.

3. Атомный вес атома — отношение атомной массы относительно атома ^{12}C

4. Один грамм атомной массы - это количество граммов элемента, равное его атомному весу. Один грамм атомной массы любого элемента содержит то же число атомов, равное $6 \cdot 10^{23}$.

5. В табл. 2.1 приведены 24 химических элемента, особенно важных для нормальной функции организма.

Молекулы

1. Молекулы образуются в результате соединения атомов.

2. Ковалентная связь образуется, когда два атома делят пару электронов. Каждый тип атомов может образовывать характерное число ковалентных связей: водород образует одну, кислород — две, азот — три, углерод - четыре.

3. Молекулы характеризуются определенной формой (пространственной структурой), которая может в определенных пределах меняться за счет вращения атомов вокруг ковалентных связей.

Ионы

Когда атом теряет или приобретает один или более электронов, он становится электрически заряженной частицей ионом.

Свободные радикалы

Свободными радикалами называются атомы, сохраняющие электрон на внешней орбите, или молекулы, которые содержат такие атомы.

Полярные молекулы

1. В полярных ковалентных связях один из пары атомов притягивает связанный электрон в большей степени, чем другой.

2. Электрическое притяжение между атомами водорода и кислорода или азота в отдельной молекуле или в разных частях той же самой молекулы образует водородные связи.

3. Вода - полярная молекула, которая притягивается к другим молекулам воды благодаря водородным связям.

Растворы

1. Вещества, растворенные в жидкости, — это растворимые вещества, а жидкость, в которой они растворены, - растворитель. Самый распространенный в организме растворитель вода.

2. Вещества, которые имеют полярную, или ионизированную, группу, растворяются в воде путем электрического притяжения к полярным молекулам воды.

3. В воде амфипатические молекулы образуют кластеры с полярными участками на поверхности и неполярными участками внутри.

4. Молекулярный вес молекулы это сумма атомных весов всех ее атомов. Один моль любого вещества его молекулярный вес в граммах, который содержит $6 \cdot 10^{23}$ молекул.

5. Вещества, освобождающие в раствор водородный ион, называются кислотами, а присоединяющие его основаниями.

5.1. Кислотность раствора определяется концентрацией в нем свободных водородных ионов; чем больше их концентрация, тем больше кислотность.

5.2. pH раствора – это отрицательный логарифм концентрации водородных ионов. С повышением кислотности раствора pH уменьшается. У кислых растворов pH ниже 7.0, а у щелочных – больше 7,0.

Классы органических молекул

1. Углеводы состоят из углерода, водорода и кислорода в соотношении $C_n(H_2O)_n$.

1.1. Углеводы водорастворимы благодаря присутствию в их молекулах полярных гидроксильных групп.

1.2. Наиболее распространенный моносахарид в организмах – глюкоза ($C_6H_{12}O_6$), которая хранится в клетках в форме полисахарида гликогена.

2. У большинства липидов нет полярных и ионизированных групп, поэтому они не растворимы в воде.

2.1. Триацилглицериды (жиры) образуются, когда жирные кислоты связываются с каждой из трех гидроксильных групп глицерина.

2.3. Фосфолипиды содержат две жирные кислоты, связанные с двумя гидроксильными группам глицерина. Третий гидроксил глицерина связан с фосфатом, который, в свою очередь, соединен с заряженным или полярным соединением. Полярная и ионизированная группы на одном конце молекулы фосфолипида делают эти молекулы амфипатичными.

2.4. Стероиды образуются из четырех соединенных между собой колец, часто содержащих мало гидроксильных и других групп.

3. Белки это макромолекулы, состоящие, главным образом, из углерода, водорода, кислорода и азота и представляющие собой полимеры из комбинаций 20 разных аминокислот.

3.1. Аминокислоты содержат аминогруппу (NH_2) и карбоксильную группу (-COOH), связанные с их концевым углеродным атомом.

3.2. Аминокислоты в белке связаны вместе пептидными связями, образующимися между карбоксильной группой одной аминокислоты и аминогруппой следующей.

3.3. Первичная структура белка полипептидной цепи определяется числом аминокислот в последовательности и типом аминокислоты в каждой позиции.

3.4. Факторы, определяющие конформацию полипептидной цепи, обобщены на рис. 2.17.

3.5. Водородные связи, образующиеся между пептидными связями вдоль полипептида, – главная сила, которая превращает полипептидную цепь в α-спираль.

3.6. Ковалентные дисульфидные связи могут формироваться между сульфгидрильными группами цистеина, который содержится в боковых цепях, чтобы поддерживать участки полипептидной цепи рядом друг с другом.

3.7. Олигомерные белки состоят из нескольких полипептидных цепей.

4. Нуклеиновые кислоты отвечают за хранение, воспроизведение и передачу генетической информации.

4.1. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) хранит генетическую информацию.

4.2. Рибонуклеиновая кислота (РНК) вовлекается в декодирование информации ДНК, являясь инструкцией, опре-

деляющей порядок связывания аминокислот вместе при образовании белков.

4.3. Оба типа нуклеиновых кислот — это полимеры нуклеотидов, каждый из которых содержит фосфатную группу, сахар, основание, состоящее из атомов углерода, водорода, кислорода и азота.

4.4. ДНК содержит сахар дезоксирибозу и состоит из двух нуклеотидных цепей, закрученных в двойную спираль. Цепи удерживаются вместе благодаря водородным связям между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями.

4.5. Эти спаренные основания в ДНК всегда являются гуанином и цитозином, аденином и тимином.

4.6. РНК состоит из одной нуклеотидной цепи, содержащей сахар рибозу и три из четырех оснований, присутствующих в ДНК. Четвертое основание в РНК — это пиримидин урацил, который образует пару с аденином.

Вопросы для повторения

1. Опишите электрические заряды, массу и положение в атоме трех его главных элементарных частиц.
2. Какие четыре типа атомов наиболее распространены в организме?
3. Перечислите определяющие характеристики трех классов главных химических элементов, необходимых организму.
4. Сколько ковалентных связей может быть образовано атомами углерода, азота, кислорода и водорода?
5. Какое свойство молекул позволяет им изменять свою пространственную конфигурацию?
6. Как образуется ион?
7. Нарисуйте структуры ионизированной карбоксильной группы и аминогруппы.
8. Дайте определение свободного радикала.
9. Назовите полярные характеристики воды.
10. Что определяет растворимость или нерастворимость в воде?
11. Опишите поведение (организацию) в воде амфипатичных молекул.
12. Какова молярная концентрация 80 г глюкозы, растворенной в таком количестве воды, чтобы получилось 2 л раствора?
13. Чем сильная кислота отличается от слабой?
14. Как сказывается повышение pH раствора на ионизации карбоксильных групп и аминогрупп?
15. Назовите четыре главных класса органических веществ организма.
16. Охарактеризуйте три подкласса углеводов.
17. К каким подклассам углеводов относятся глюкоза, сахароза, гликоген?
18. Каковы характерные свойства липидов?
19. Охарактеризуйте подклассы липидов.
20. Дайте характеристику связям между аминокислотами при образовании полипептидной цепи.
21. Чем пептид отличается от белка?
22. Какие два фактора определяют первичную структуру полипептидной цепи?
23. Назовите типы взаимодействий, определяющие конформацию полипептидной цепи.
24. Опишите структуру ДНК и РНК.
25. Опишите механизмы спаривания между нуклеотидными основаниями.

3 ГЛАВА АКТИВНОСТЬ БЕЛКОВ И КЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Белки связаны с осуществлением практически любой функции живой клетки. Для понимания функции белков и, таким образом, живого организма существенен следующий факт: каждый белок имеет уникальную форму или конформацию, которая обеспечивает его способность связывать специфические молекулы с частью его поверхности, называемой участком связывания. В этой главе мы начинаем рассматривать свойства связывающих участков белков и увидим, как эти свойства обеспечивают один класс функций белков — способность ферментов ускорять специфические химические реакции. Затем мы используем эту информацию для описания множественных химических реакций, называемых метаболизмом.

3.1. СВЯЗЫВАЮЩИЕ УЧАСТКИ БЕЛКОВ

3.1.1. Свойства связывающих участков

Способность различных молекул связываться со специфическими участками на поверхности белков является основой для обеспечения широкого разнообразия функций белков. **Лиганд** представляет собой любую молекулу, которая связывается с поверхностью белка с помощью одной из следующих сил: 1) электрического притяжения между противоположно заряженными ионными или полярными группами лиганда и белка; 2) слабого притяжения, обусловленного ван-дер-ваальсовыми силами между неполярными областями двух молекул. Отметим, что в этом связывании не участвуют ковалентные связи. Область белка, с которой связывается лиганд, называется связывающим участком. Белок может содержать несколько связывающих участков, каждый из которых специфичен в отношении определенного лиганда.

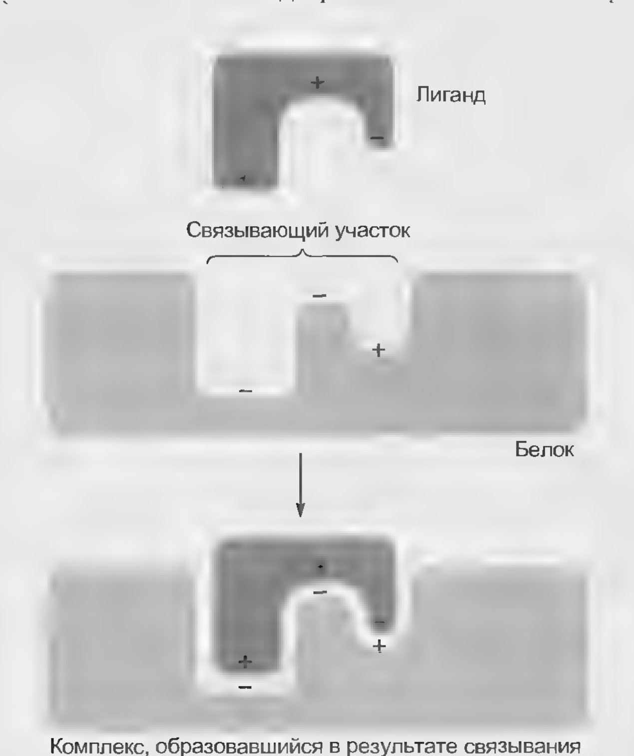


Рис. 3.1. Комплементарные формы лиганда и связывающего участка белка определяют химическую специфичность связывания

Химическая специфичность

Сила электрического притяжения между противоположно заряженными областями на белке и лиганде значительно уменьшается по мере увеличения расстояния между ними. Даже слабые ван-дер-ваальсовы силы действуют только между неполярными группами, находящимися очень близко друг к другу. Поэтому для того, чтобы лиганд связался с белком, он должен находиться близко к его поверхности. Такое сближение достигается, если форма лиганда комплементарна форме связывающего участка белка, так что они подходят друг к другу, как отдельные кусочки в головоломке «паззл» (рис. 3.1).

Связывание между лигандом и белком может быть настолько специфичным, что связывающий участок связывает только определенный тип лиганда. Такая избирательность позволяет белку «идентифицировать» одну определенную молекулу, находящуюся в растворе, содержащем сотни различных молекул. Эта способность связывающего участка белка связывать специфические лиганды известна как **химическая специфичность**, поскольку связывающий участок определяет тип связывающегося химического соединения.

В гл. 2 мы описали, каким образом благодаря расположению различных аминокислот вдоль полипептидной цепи определяется конформация белка. В соответствии с этим молекулы белков с различными аминокислотными последовательностями имеют различную форму и, следовательно, связывающие участки различной формы, каждый из которых имеет свою собственную химическую специфичность. Как показано на рис. 3.2, аминокислоты, взаимодействующие с лигандом в связывающем участке, необязательно должны располагаться близко друг к другу в полипептидной цепи, поскольку сворачивание белка может привести к тому, что различные сегменты молекулы окажутся расположенными рядом.

Хотя некоторые связывающие участки имеют химическую специфичность, которая позволяет им связывать только один тип лиганда, другие являются менее специфичными и способны связывать ряд родственных лиган-

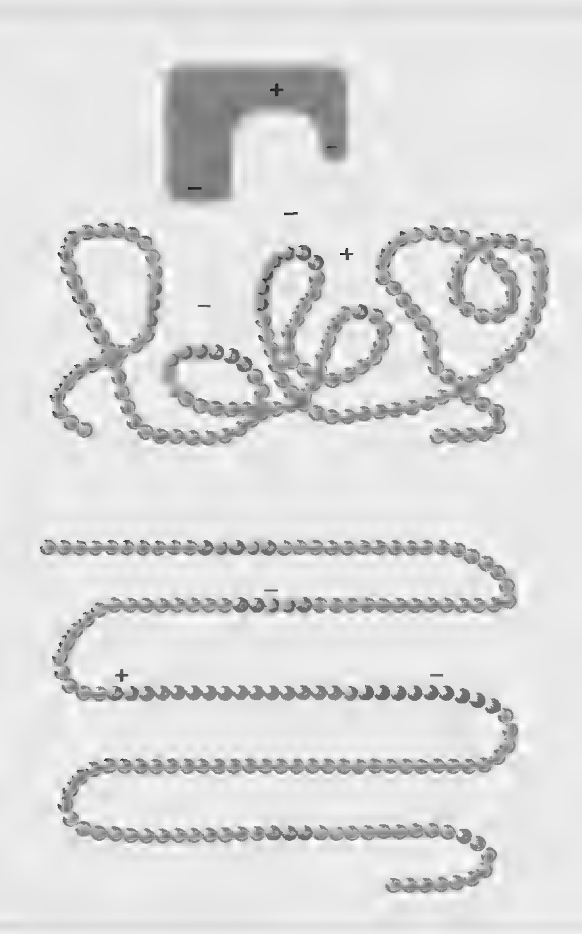


Рис. 3.2. Аминокислоты, взаимодействующие с лигандом в связывающем участке, не могут находиться на соседних участках полипептидной цепи, как продемонстрировано на этой модели, показывающей сворачивание белка в пространстве. Несвернутая белковая цепь показана внизу

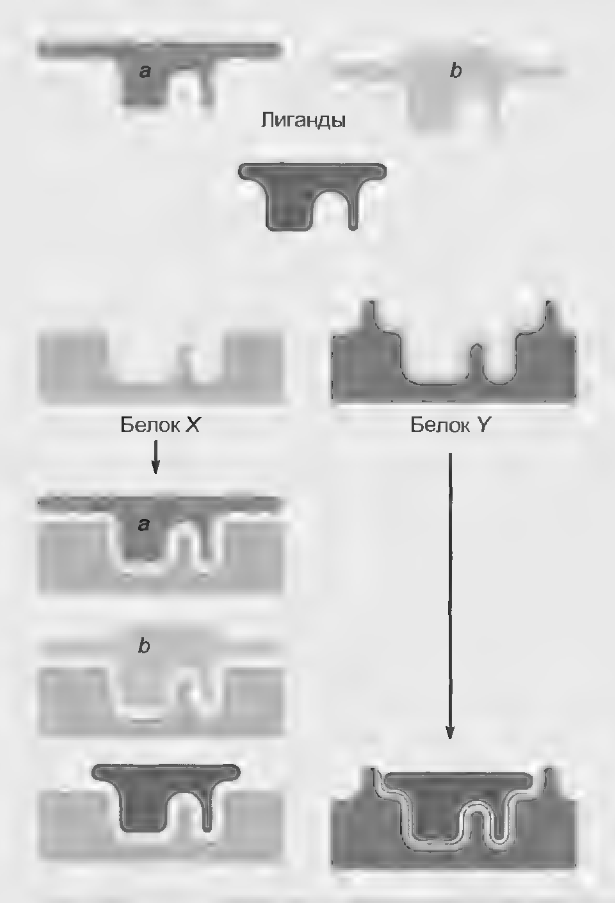


Рис. 3.3. Белок *X* способен связывать три лиганда, которые имеют похожие химические структуры. Белок *Y* из-за формы его связывающего участка может связывать только лиганд с. Таким образом, белок *Y* имеет большую химическую специфичность, чем белок *X*

дов. Например, на рис. 3.3 показано, что три различных лиганда могут соединяться со связывающим участком белка *X*, поскольку часть каждого лиганда комплементарна форме связывающего участка. Напротив, белок *Y* имеет большую (т.е. более ограниченную) специфичность и может связывать только один из трех лигандов.

Сродство (аффинность)

Сила связывания лиганда с белком является характерной чертой связывающего участка, которая известна как его **сродство** (аффинность — affinity). Сродство связывающего участка для лиганда определяет, насколько вероятным является то, что связанный лиганд покинет поверхность белка и вернется в несвязанное состояние. Связывающий участок, который прочно связывает лиганд, называется связывающим участком с высоким сродством (высокоаффинным связывающим участком); а тот участок, с которым лиганд связывается слабо, — связывающим участком с низким сродством (низкоаффинным связывающим участком).

Сродство и химическая специфичность являются двумя различными, хотя и родственными, свойствами связывающих участков. Как мы видели, химическая специфичность зависит только от формы связывающего участка, в то время как сродство (афинность) — от силы притяжения между белком и лигандом. Таким образом, различные белки могут быть способными связывать один и тот же лиганд, т.е. иметь одинаковую химическую специфичность, но сродство для этого лиганда будет различным. Например, лиганд может иметь отрицательно заряженную ионизированную группу, которая будет прочно связываться с участком, содержащим положительно заряженную боковую цепь аминокислоты, однако он будет связываться менее прочно со связывающим участком той же формы, но не имеющим положительного заряда (рис. 3.4).



Рис. 3.4. Три связывающих участка с одинаковой химической специфичностью для лиганда, но различным сродством

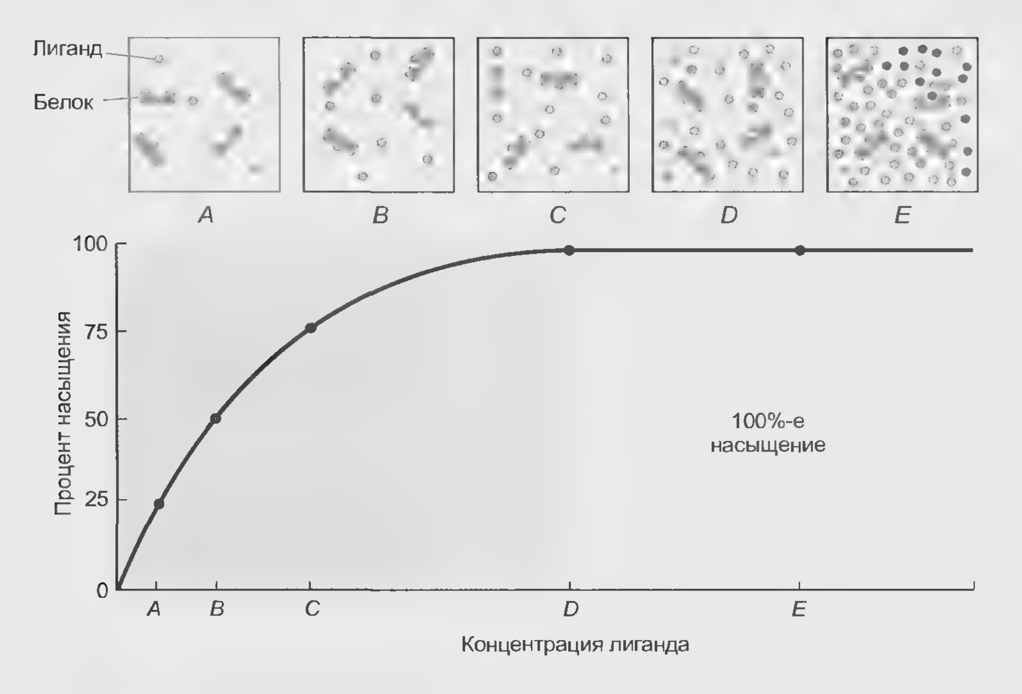


Рис. 3.5. Повышение концентрации лиганда увеличивает количество заполненных связывающих участков и, соответственно, процент насыщения. При 100%-м насыщении все связывающие участки заполнены, и дальнейшее повышение концентрации лиганда не увеличивает количество связанного

Кроме того, чем ближе поверхность лиганда и связывающего участка, тем сильнее притяжение. Следовательно, чем более форма лиганда соответствует форме связывающего участка, тем больше сродство. Иными словами, форма связывающего участка может влиять на сродство так же, как и на химическую специфичность.

Насыщение (сатурация)

Между несвязанными лигандами, находящимися в растворе, и соответствующими связывающими участками белка быстро достигается равновесие, так что в любой момент некоторые свободные лиганды становятся связанными с незаполненными связывающими участками, а некоторые связанные лиганды освобождаются в раствор. Отдельный связывающий участок содержит или не содержит связанный лиганд. Термин «**насыщение**» (сатурация — saturation) относится к фракции совокупных связывающих участков, которые содержат связанный лиганд в любое данное время. Когда заполнены все связывающие участки, популяция связывающих участков насыщена на 100 %. Когда заполнена половина доступных участков, система насыщена на 50 % и т.д. Единичный связывающий участок также будет насыщен на 50 %, если он содержит связанный лиганд в течение 50 % времени.

Процент насыщения связывающих участков зависит от двух факторов: 1) концентрации несвязанного лиганда в растворе; 2) сродства связывающего участка для лиганда.

Чем выше концентрация лиганда, тем больше вероятность, что молекула лиганда столкнется с незаполненным связывающим участком и свяжется с ним. Таким образом, процент насыщения связывающих участков увеличивается с увеличением концентрации лиганда до тех пор, пока все участки не будут заполнены (рис. 3.5). Принимая во внимание, что лиганд является молекулой, которая вызывает биологический эффект при связывании с белком, величина эффекта также будет увеличиваться с увеличением количества связанных лигандов до тех пор, пока все связывающие участки не будут заполнены. Дальнейшее увеличение концентрации лиганда не будет обеспечивать развитие эффекта, поскольку не останется участков, которые могут быть заполнены. Обобщая, можно сказать, что не-

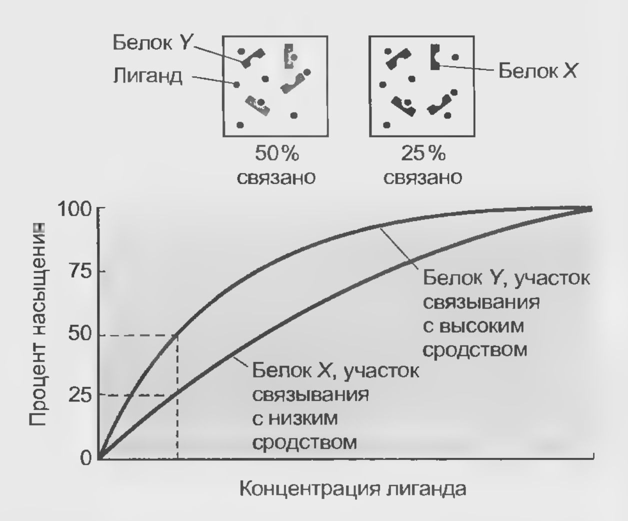


Рис. 3.6. Когда два различных белка, X и Y, способны связывать один и тот же лиганд, белок, обладающий участком более высокого сродства (белок Y), имеет больше связывающих участков при любой данной концентрации лиганда вплоть до 100%-го насыщения

прерывное увеличение размера химического стимула (концентрации лиганда), осуществляющего свое действие путем связывания с белком, будет обеспечивать увеличение биологического ответа до точки, в которой связывающие участки белка будут заполнены на 100 %.

Вторым фактором, определяющим процент насыщения связывающих участков, является сродство связывающего участка к лиганду. Столкновения между молекулами, находящимися в растворе, и белком, содержащим связанный лиганд, могут привести к вытеснению непрочно связанного лиганда примерно так, как блокировка футбольного игрока может привести к потере мяча. Если связывающий участок имеет высокое сродство к лиганду, даже его низкие концентрации будут приводить к высокой степени насыщения, поскольку уже связанный лиганд нелегко вытеснить из связывающего участка. С другой стороны, для достижения той же степени насыщения участка низкого сродства требуется более высокая концентрация лиганда (рис. 3.6). Мерой сродства связывающего участка к лиганду является концентрация лиганда, необходимая для обеспечения 50%-го насыщения; чем более низкая концентрация лиганда необходима для связывания его с половиной связывающих центров, тем больше сродство связывающего участка к лиганду (см. рис. 3.6).

Конкуренция

Как мы уже видели, с определенными связывающими участками может связываться более, чем один тип лиганда (см. рис. 3.3). В таких случаях имеет место **конкуренция** между лигандами за один и тот же связывающий участок. Другими словами, присутствие нескольких лигандов, способных связываться с одним связывающим участком, изменяет количество связывающих центров, заполненных любым из этих лигандов. Если присутствуют два конкурирующих лиганда, А и В, то увеличение концентрации А будет приводить к увеличению количества связанного А, уменьшая таким образом количество участков, доступных для В, и снижая количество связанного В.

В результате конкуренции биологические эффекты одного лиганда могут быть уменьшены в присутствии второго. Например, многие лекарства обеспечивают свое действие путем конкуренции за связывающие участки с эндогенными лигандами организма. Занимая связывающий участок, лекарство уменьшает количество природного лиганда, который может быть связан с этим центром.

3.1.2. Регуляция свойств связывающего участка

Поскольку белки вовлечены практически во все процессы, которые происходят в клетке, механизмы, контролирующие эти функции, сконцентрированы на регуляции активности белков. Существует два способа регуляции активности белков: 1) изменение конформации белка, что влияет на связывание лиганда; 2) регуляция синтеза и деградации белков, что определяет типы белков и их количество в клетке. Первый тип регуляции — контроль за конформацией белка, а второй – его синтез и деградация.

Поскольку конформация белков зависит от электрического притяжения между заряженными или поляризованными группами в их различных областях, изменение в распределении заряда вдоль полипептидной цепи или полярности молекул, непосредственно окружающих их, будет изменять конформацию белков. Два механизма, используемых клетками для селективного изменения конформации белка, называются аллостерической и ковалентной модуляцией. Однако еще до описания этих механизмов необходимо подчеркнуть, что только определенные ключевые белки регулируются путем модуляции. Большинство белков не являются субъектами любой из этих типов модуляций.

Аллостерическая модуляция

Когда лиганд связывается с белком, силы, притягивающие лиганд к белку, изменяют его конформацию. Например, когда лиганд приближается к связывающему участку, эти силы могут вызвать изгибание поверхности связывающего участка с приданием ему формы, которая более соответствует форме поверхности лиганда.

Более того, изменение формы связывающего участка производит изменение формы других областей белка. Примерно так же, как если потянуть веревку (полипептидную цепь) за один конец, то это приведет в движение другой конец веревки. Следовательно, когда белок содержит два связывающих участка, нековалентное связывание лиганда с одним из них может изменить форму второго и, таким образом, связывающие характеристики этого участка. Это явление названо **аллостерической** (другая форма) **модуляцией** (рис. 3.7, *а*), а такие белки – **аллостерическими белками**.

Один связывающий участок аллостерического белка, известный как **функциональный центр** (называемый также активным центром), обеспечивает физиологическую активность белка. Другой связывающий участок является **регуляторным центром**, и лиганд, связывающийся с этим участком, называется **модуляторной молекулой**, поскольку его связывание с регуляторным центром аллостерически модулирует форму и, таким образом, активность функционального центра.

Регуляторный участок, с которым связывается модуляторная молекула, эквивалентен молекулярному выключателю, который контролирует функциональный центр. В некоторых аллостерических белках связывание молекулы модулятора с регуляторным центром обеспечивает включение функционального центра, изменяя его форму так, что становится возможным связывание функционального лиганда. В других случаях это выключает функциональный центр, предотвращая связывание лиганда с функциональным центром. Кроме того, связывание модуляторной молекулы может уменьшать или увеличивать сродство функционального центра к лиганду. Например, если при определенной концентрации лиганда функциональный центр насы-

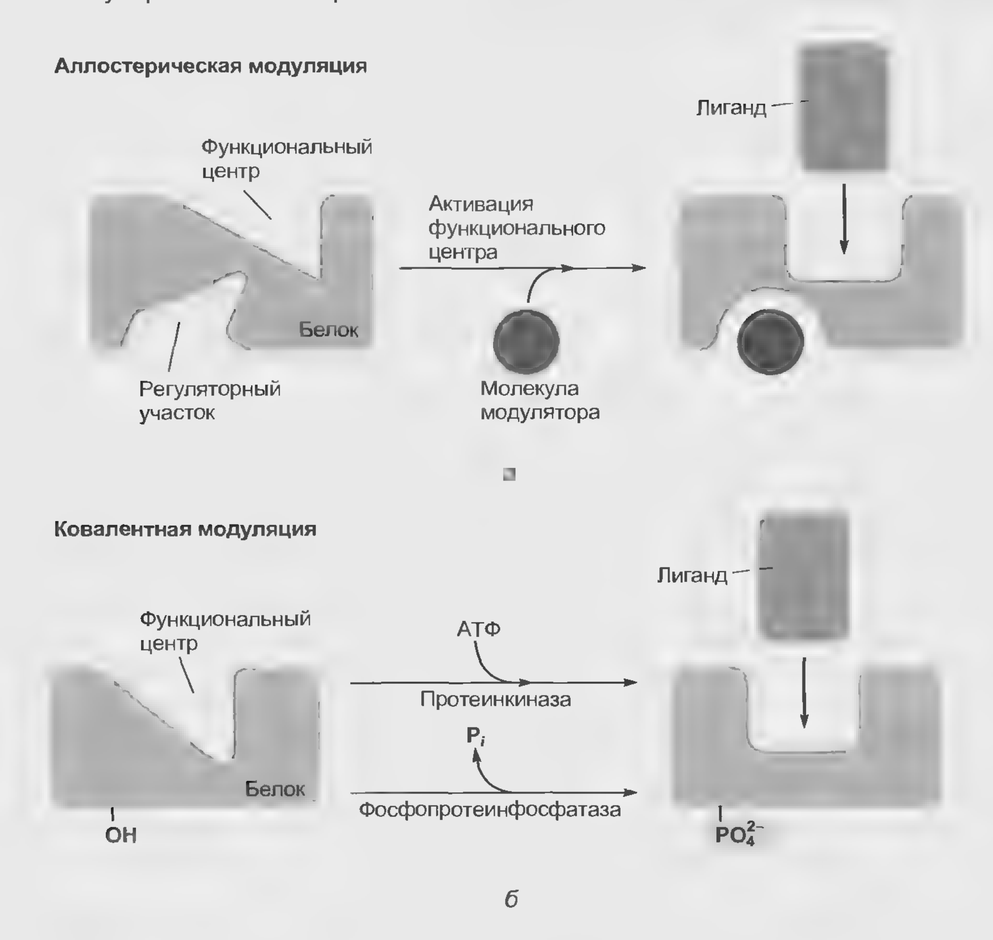


Рис. 3.7. Аллостерическая (*а*) и ковалентная (*б*) модуляции функционального участка белка

щен на 50 %, связывание модуляторной молекулы, увеличивающее сродство функционального центра к функциональному лиганду, может увеличивать его насыщение до 75 %.

Суммируя, можно сказать, что активность белка может быть увеличена без изменения концентрации как самого белка, так и его функционального лиганда. Контролируя концентрацию модуляторной молекулы и, таким образом, процент насыщения регуляторного центра, можно увеличивать или уменьшать функциональную активность белка, регулируемого аллостерически.

До сих пор мы говорили только о взаимодействии между регуляторными и функциональными участками белка. Существует, однако, еще один способ регуляции, когда функциональные участки определенных белков могут влиять друг на друга. Обычно эти белки состоят более чем из одной полипептидной цепи, которые соединены вместе благодаря электрическому притяжению между отдельными цепями. При этом на каждой цепи может быть только один связывающий участок, являющийся функциональным центром. Однако связывание фунционального лиганда с одной из цепей может приводить к изменению функциональных связывающих участков, расположенных на других цепях. Это происходит благодаря тому, что изменение формы цепи, связавшей лиганд, индуцирует изменение формы другой цепи. Явление взаимодействия между функциональными связывающими участками в мультимерном белке (т.е. содержащем более чем одну полипептидную цепь) известно как **кооперативность**. Кооперативность может обеспечивать прогрессивное увеличение сродства для связываемого лиганда по мере того, как все большее количество участков белка им заполняется. Такое увеличение происходит, например, при связывании кислорода с гемоглобином, белком, состоящим из четырех полипептидных цепей, каждая из которых содержит один связывающий участок для кислорода.

Ковалентная модуляция

Второй способ изменить форму и активность белка заключается в ковалентном присоединении заряженных химических групп к некоторым боковым остаткам аминокислот полипептидной цепи. Это явление известно как **ковалентная модуляция (ковалентная модификация)**. В большинстве случаев к белку благодаря химической реакции, называемой фосфорилированием, ковалентно прикрепляется фосфатная группа, несущая отрицательный заряд. В этом случае фосфатная группа переносится с одной молекулы на другую. Фосфорилирование одного из боковых остатков определенной аминокислоты в белке приводит к появлению в этой области отрицательного заряда. Этот заряд изменяет распределение электрических сил в белке и обеспечивает изменение его конформации (рис. 3.7, *б*). Если изменение конформации влияет на связывающий уча-

сток, это приводит к изменению свойств связывающего участка. Хотя этот механизм значительно отличается от описанного выше, эффекты, производимые ковалентной модуляцией, подобны эффектам, обеспечиваемым аллостерической модуляцией, т.е. при ковалентной модуляции функциональный связывающий участок может быть включен или выключен или может быть изменено его сродство для лиганда. Повторим, что в отличие от аллостерической модуляции, обеспечивающейся нековалентным связыванием модуляторной молекулы, ковалентная требует химической реакции, в которой образуется ковалентная связь.

Большинство химических реакций в организме обеспечивается специфическим классом белков, называемых ферментами: их свойства будут обсуждаться в подразд. 3.2 этой главы. Здесь достаточно сказать, что ферменты увеличивают скорость, с которой молекулы реагирующих веществ (субстратов) превращаются в различные молекулы, называемые продуктами. Два фермента контролируют активность белков путем ковалентной модуляции: один прикрепляет фосфатную группу к молекуле белка, другой обеспечивает ее освобождение. Любой фермент, фосфорилирующий белки, называется **протеинкиназой**. Эти ферменты катализируют перенос фосфатной группы от молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) (обсуждается в подразд. 3.3 этой главы) к гидроксильной группе боковой цепи определенных аминокислот:

$$\text{Белок} + \text{АТФ} \xrightarrow{\text{Протеинкиназа}} \text{белок} - PO_4^{2-} + \text{АДФ}$$

Белок и АТФ являются субстратами протеинкиназной реакции, фосфорилированный белок и аденозиндифосфат (АДФ) — продуктами реакции.

Существует также механизм, обеспечивающий удаление фосфатных групп от молекулы белка, что приводит к возвращению белка в исходную форму. Это дефосфорилирование обеспечивается вторым ферментом, **фосфопротеинфосфатазой**.

$$\text{Белок} - PO_4^{2-} + H_2O \xrightarrow{\text{Фосфопротеинфосфатаза}} \text{белок} + HPO_4^{2-}$$

Активность белка будет зависеть от относительной активности киназы и фосфатазы, которые контролируют степень его фосфорилирования. Существует множество протеинкиназ, каждая с определенной специфичностью по отношению к различным белкам; несколько киназ может присутствовать в одной клетке. Химическая специфичность фосфопротеинфосфатаз шире, и один фермент может дефосфорилировать множество различных фосфорилированных белков.

Важность взаимодействия между аллостерической и ковалентной модуляцией вытекает из факта, что протеинкиназы сами являются аллостерическими белками, чья активность может контролироваться модуляторными молекулами. Следовательно, процесс ковалентной модуляции непрямым способом регулируется с помощью аллостерических механизмов. Кроме того, некоторые аллостерические белки также могут быть модифицированы путем ковалентной модуляции.

Клеточная активность может регулироваться в ответ на сигналы, изменяющие концентрации различных модуляторных молекул, которые, в свою очередь, изменяют специфическую активность белков путем аллостерической или ковалентной модуляции. В табл. 3.1 суммированы факторы, влияющие на функции белков.

Таблица 3.1

Факторы, влияющие на функции белков

1. Изменение конформации белка.
1.1. Аллостерическая модуляция.
1.2. Ковалентная модификация.
А. Протеинкиназная активность.
Б. Фосфопротеинфосфатазная активность
2. Изменение концентрации белка.
2.1. Синтез белка.
2.2. Деградация белка

Резюме

Свойства связывающих участков

1. Лиганды связываются с белками в участках, имеющих форму, комплементарную форме лиганда.

2. Для связывающих участков белков характерны такие свойства, как химическая специфичность, сродство, насыщение и конкуренция.

Регуляция свойств связывающих участков

1. Функции белка в клетке могут контролироваться путем регуляции конформации или количества белка, что определяется соотношением между его синтезом и деградацией.

2. Связывание модуляторной молекулы с регуляторным участком аллостерического белка меняет форму функционального связывающего участка, изменяя его связывающие характеристики и активность белка. Активность аллостерических белков регулируется путем изменения концентрации их модуляторных молекул.

3. Ферменты протеинкиназы катализируют прикрепление фосфатной группы к боковой цепи определенных аминокислот белка, изменяя форму функционального связывающего участка белка и, таким образом, изменяя активность белка путем ковалентной модуляции. Второй фермент необходим для удаления фосфатной группы, что возвращает белок в его прежнее состояние.

Вопросы для повторения

1. Перечислите четыре характеристики связывающего участка белка.

2. Перечислите типы сил, которые удерживают лиганд на поверхности белка.

3. Какие характеристики связывающего участка определяют его химическую специфичность?

4. При каких условиях единичный связывающий участок может иметь химическую специфичность для более чем одного типа лиганда?

5. Какие характеристики связывающего участка определяют его сродство к лиганду?

6. Какие два фактора определяют процент насыщения связывающего участка?

7. Опишите механизм, ответственный за явление конкуренции, в терминах свойств связывающих участков.

8. Охарактеризуйте два типа регуляции активности белков в клетке.

9. Как модулируется активность аллостерических белков?

10. Чем отличаются регуляции активности белков за счет ковалентной и аллостерической модуляций?

3.2. ФЕРМЕНТЫ И ХИМИЧЕСКАЯ ЭНЕРГИЯ

В каждый момент в организме происходят тысячи химических реакций, этот координированный процесс химических изменений называется метаболизмом (от греч. «изменение»). Метаболизм включает процессы синтеза и распада органических молекул, необходимые для поддержания структуры и функции клетки, и освобождение химической энергии, используемой для осуществления клеточных функций. Синтез органических молекул клеткой называется **анаболизмом**, а их распад - **катаболизмом**.

Органические молекулы организма претерпевают постоянную трансформацию: одни молекулы распадаются, в то время как другие молекулы того же соединения синтезируются. Химически ни один из организмов не является тем же самым в полдень и в 8 ч утра, поскольку даже за этот короткий период бóльшая часть структур организма прекращает свое существование и заменяется вновь синтезированными молекулами. У взрослых организм находится в стационарном состоянии, когда скорости катаболизма и анаболизма (т. е. скорости синтеза и деградации большинства молекул) равны.

3.2.1. Химические реакции

При химических реакциях происходит процесс распада химических связей в молекулах реагентов, после чего образуются новые химические связи, приводящие к формированию молекул продуктов реакции. Например, в химической реакции, в которой угольная кислота превращается в двуокись углерода (углекислый газ) и воду, в молекуле угольной кислоты разрушаются две химические связи и за счет образования двух новых связей между различными парами атомов образуются молекулы продуктов

$$\mathrm{H{-}O{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}O{-}H \longrightarrow O{=}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} + H{-}O{-}H}$$

Разрушается (связь H–O), Разрушается (связь C–O); Образуется (связь C=O), Образуется (связь H–O)

$$\underset{\text{Угольная кислота}}{H_2CO_3} \longrightarrow \underset{\text{Двуокись углерода}}{CO_2} + \underset{\text{Вода}}{H_2O} + 4\ \text{ккал/моль}$$

Поскольку в реагентах и продуктах обычно содержится различное количество энергии и она не может быть создана или уничтожена, при протекании большей части химических реакций энергия должна быть либо добавлена, либо освобождена. Например, распад угольной кислоты до двуокиси углерода и воды протекает с освобождением 4 ккал энергии на моль образовавшихся продуктов, поскольку в молекуле угольной кислоты содержание энергии выше (155 ккал/моль), чем сумма энергии, содержащаяся в молекулах двуокиси углерода и воды (94 + 57 = 151 ккал/моль).

Энергия, которая освобождается в виде тепла, – это энергия увеличенного движения молекул, измеряемая в калориях. Одна **калория** (1 кал) — это количество тепла, необходимое для повышения температуры 1 г воды на 1 °С. Энергия, ассоциированная с большей частью химических реакций, — это несколько тысяч калорий на моль, поэтому ее выражают в килокалориях (1 ккал = 1000 кал).

Параметры, определяющие скорости реакций

Скорость химической реакции (другими словами, количество молекул продукта, которое образуется в единицу времени) может быть определена путем измерения изменений в концентрации реагентов или продуктов реакции в единицу времени. Чем быстрее возрастает концентрация продукта или снижается концентрация реагента, тем больше скорость реакции. Четыре фактора влияют на скорость реакции: концентрация реагента, энергия активации, температура и присутствие катализатора (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Параметры, определяющие скорости химических реакций

1. Концентрация реагента (чем выше концентрация, тем больше скорость реакции).
2. Энергия активации (чем больше энергия активации, тем ниже скорость реакции).
3. Температура (чем выше температура, тем больше скорость реакции).
4. Катализ (увеличение скорости реакции)

Чем ниже концентрация реагентов, тем медленнее протекает реакция просто потому, что лишь малое число молекул способно прореагировать. И наоборот, чем выше концентрация реагента, тем быстрее происходит реакция.

Однако при одинаковых заданных начальных концентрациях реагентов не все реакции протекают с одинаковой скоростью. Каждый тип химической реакции имеет свою собственную характерную скорость, зависящую от энергии активации реакции. Для того чтобы химическая реакция происходила, молекулы реактан-

гов должны обладать достаточной энергией — **энергией активации** — для того, чтобы перейти в активированное состояние, в котором одни химические связи могут быть разрушены и другие — образованы. Энергия активации не влияет на различия в содержании энергии у реагентов и конечных продуктов, поскольку освобождается после того, как образуются продукты.

Каким образом молекулы реагентов приобретают энергию активации? В большей части метаболических реакций, которые мы будем рассматривать, молекулы реагентов приобретают ее во время столкновения с другими молекулами. Если энергия активации, необходимая для протекания реакции, велика, то вероятность того, что данная молекула реагента приобретет это количество энергии, мала и скорость реакции окажется невысокой. Таким образом, чем выше энергия активации, тем меньше скорость химической реакции.

Температура является третьим фактором, влияющим на скорости реакций. Чем выше температура, тем быстрее движутся молекулы и тем больше их воздействие друг на друга при столкновении. Следовательно, одной из причин, по которой повышение температуры увеличивает скорость реакции, является больший шанс молекул реагентов получить достаточную энергию активации при столкновении. Кроме того, более быстро двигающиеся молекулы будут чаще сталкиваться.

Катализатор — вещество, которое взаимодействует с реагентом таким образом, что изменяет распределение энергии между его химическими связями, в результате чего уменьшается энергия активации, необходимая для превращения реагента в продукт. Поскольку требуется меньшая энергия активации, в присутствии катализатора реакция будет проходить с большей скоростью. Химический состав катализатора в результате протекания реакции не изменяется, и, таким образом, его единственная молекула может быть использована вновь и вновь для обеспечения превращения многих молекул реагентов в продукты. Более того, катализатор не изменяет различий в содержании энергии реагентов и продуктов.

Обратимые и необратимые реакции

Каждая химическая реакция теоретически обратима. Реагенты превращаются в продукты (мы будем называть эту реакцию «прямая»), а продукты превращаются в реагенты (обратная реакция). В целом реакция является **обратимой**:

$$\text{Реагенты} \underset{\text{Обратная}}{\overset{\text{Прямая}}{\rightleftarrows}} \text{Продукты}$$

По мере прохождения скорость прямой реакции будет уменьшаться, поскольку концентрация реагентов снижается. Одновременно скорость обратной реакции будет увеличиваться, поскольку концентрация продуктов будет возрастать. В конечном счете реакция достигнет состояния **химического равновесия**, в котором скорости прямой и обратной реакции равны. В этой точке не будет происходить дальнейшего изменения концентраций реагентов или продуктов несмотря на то, что реагенты будут превращаться в продукты, а продукты — в реагенты.

Рассмотрим наш предыдущий пример, в котором угольная кислота распадалась до двуокиси углерода и воды. Продукты этой реакции, двуокись углерода и вода, смогут соединяться, образуя угольную кислоту:

$$\underset{\text{94 ккал/моль}}{CO_2} + \underset{\text{57 ккал/моль}}{H_2O} + 4\ \text{ккал/моль} \rightleftarrows \underset{\text{155 ккал/моль}}{H_2CO_3}$$

Поскольку для угольной кислоты характерно большее содержание энергии, чем сумма энергий, содержащихся в двуокиси углерода и воде, для того чтобы две последние молекулы образовали угольную кислоту, нужно добавить энергии. (Эти 4 ккал энергии не являются энергией активации, а являются интегральной частью энергетического баланса.) Нужная энергия может быть получена благодаря столкновениям с другими молекулами.

Когда химическое равновесие достигнуто, нужно, чтобы концентрация продуктов не была равной концентрации реактантов несмотря на то, что скорости прямой и обратной реакций равны. Соотношение концентраций продуктов и реагентов в состоянии равновесия зависит от количества энергии, освобождающейся (или добавленной) во время реакции. Чем больше освобождается энергии, тем меньше вероятность того, что молекулы продуктов будут способны получить ее и вступить в обратную реакцию, превратившись в реагенты. Следовательно, в этом случае соотношение концентраций продуктов и реагентов в состоянии химического равновесия будет большим. Например, когда угольная кислота распадается, образуя двуокись углерода и воду, количество освобождаемой энергии составляет 4 ккал/моль и соотношение молекул продуктов и реагентов в равновесии близко к 1000/1. Если в содержании энергии в молекулах реагентов и продуктов нет различий, то их концентрация в состоянии равновесия будет одинаковой.

Таким образом, хотя все химические реакции в определенной степени обратимы, те, в которых освобождается большое количество энергии, считают **необратимыми** в том смысле, что при достижении химического равновесия почти все молекулы реагентов будут превращены в молекулы продуктов. Необходимо подчеркнуть, что освобождаемая в реакции энергия определяет степень, до которой реакция обратима или необратима. Эта энергия не является энергией активации и не определяет скорость реакции, которая зависит от обсуждавшихся ранее факторов. Характеристики обратимых и необратимых реакций приведены в табл. 3.3.

Закон действия масс

Концентрации реагентов и продуктов играют очень важную роль в определении не только скоростей прямой и обратных реакций, но также в определении направления, в котором суммарная реакция будет проходить — т.е. в данный момент времени будут накапливаться продукты или реагенты.

Таблица 3.3

Характеристики обратимых и необратимых химических реакций

Обратимые реакции	A + B ⇄ C + D + небольшое количество энергии При химическом равновесии концентрации продуктов лишь немного выше, чем концентрации реагентов
Необратимые реакции	E + F ⇄ G + H + большое количество энергии При химическом равновесии почти все молекулы реагентов превращаются в продукт

Рассмотрим следующую обратимую реакцию, которая достигла состояния химического равновесия:

$$\underset{\text{Реагенты}}{A + B} \underset{\text{Обратная}}{\overset{\text{Прямая}}{\rightleftarrows}} \underset{\text{Продукты}}{C + D}$$

Если мы увеличим концентрацию одного из реагентов, скорость прямой реакции возрастет, что приведет к увеличению образования продукта. Напротив, увеличение концентрации одного из продуктов реакции будет двигать реакцию в обратном направлении, увеличивая образование реагентов. Направление, в котором протекает суммарная реакция, также может быть изменено путем снижения концентрации одного из участников реакции. Следовательно, снижение концентрации одного из продуктов сдвигает суммарную реакцию в прямом направлении, поскольку это уменьшает скорость обратной реакции без изменения скорости прямой.

Это влияние концентраций реагентов и продуктов на направление, в котором протекает суммарная реакция, известно как **закон действия масс**. Действие масс часто является основным определяющим фактором, контролирующим направление, в котором происходят метаболические процессы, поскольку в организме реактанты редко приходят к химическому равновесию, так как добавляются новые молекулы реактантов, а молекулы продуктов одновременно удаляются, вступая в другие реакции.

3.2.2. Ферменты (энзимы)

Большая часть химических реакций, протекающих в организме, при перенесении их в пробирку, где есть только реагенты и продукты, будет протекать с очень низкими скоростями, поскольку имеют высокую энергию активации. Для того чтобы достигнуть высокой скорости реакции, которая характерна для живых организмов, требуются катализаторы, снижающие энергию активации. Эти катализаторы называются ферментами или энзимами (последнее означает «в дрожжах», поскольку первые энзимы были открыты в клетках дрожжей). Ферменты — молекулы белка, так что **фермент** (энзим) можно определить как белковый катализатор. (Хотя каталитической активностью обладают некоторые молекулы РНК, количество реакций, которые они катализируют, очень мало, и мы будем относить термин «фермент» или «энзим» только к белковым катализаторам.)

Для того чтобы функционировать, ферменты должны входить в контакт с реагентами, которые в реакциях, осуществляемых ферментами, называются **субстратами**. Субстраты связываются с ферментами, образуя фермент-субстратный комплекс, который распадается, освобождая продукты и фермент. Реакция между ферментом и субстратом может быть описана следующим образом:

$$\underset{\text{Субстрат}}{S} + \underset{\text{Фермент}}{E} \rightleftarrows \underset{\text{Фермент-субстратный комплекс}}{ES} \rightleftarrows \underset{\text{Продукт}}{P} + \underset{\text{Фермент}}{E}$$

В конце реакции фермент освобождается для того, чтобы провести ту же самую реакцию со следующими молекулами субстрата. Суммарным эффектом является ускорение превращения субстрата в продукт под действием фермента, который используется как катализатор. Отметим, что фермент увеличивает скорость как прямой, так и обратной реакции и не изменяет достигаемое в итоге химическое равновесие.

Взаимодействие между субстратом и ферментом характеризуется параметрами, описанными выше для процесса связывания лиганда со связывающим участком белка: специфичность, сродство, конкуренция и насыщение. Область фермента, с которой связывается субстрат, называется **активным центром** (термин, эквивалентный «связывающему участку»). Форма фермента в области активного центра является основой его химической специфичности, поскольку форма активного центра комплементарна форме субстрата (рис. 3.8).



Рис. 3.8. Связывание субстрата с активным центром фермента катализирует образование продуктов

Таблица 3.4

Характеристика ферментов

1. Все ферменты в конечном итоге не претерпевают химических изменений вследствие реакций, которые они катализируют.
2. Связывание субстрата с активным центром фермента характеризуется теми же параметрами – химическая специфичность, сродство, конкуренция и насыщение, что и связывание лиганда с белком.
3. Фермент увеличивает скорость химической реакции, но не обеспечивает протекание той реакции, которая не происходит в его отсутствие.
4. Фермент увеличивает скорость и прямой, и обратной химических реакций и не изменяет химического равновесия, которое в конце концов достигается. Он только увеличивает скорость, с которой это равновесие наступает

В типичной клетке существует примерно 4000 различных ферментов, каждый из которых способен катализировать различные химические реакции. Названия ферментов в основном образуются путем добавления суффикса «аз» к названию субстрата или типа реакции, катализируемой ферментом. Например, реакция, в которой угольная кислота распадается до двуокиси углерода и воды, катализируется карбоангидразой.

Каталитическая активность фермента может быть очень большой. Например, единственная молекула карбоангидразы может катализировать превращение примерно 100 000 молекул субстрата в продукты в течение 1 с. Основные характеристики ферментов перечислены в табл. 3.4.

Кофакторы

Многие ферменты неактивны при отсутствии небольших количеств других соединений, называемых **кофакторами**. В некоторых случаях кофакторами являются следовые количества таких металлов, как магний, железо, цинк или медь, их связывание с ферментом изменяет конформацию фермента так, что он может взаимодействовать с субстратом (это форма аллостерической модуляции). Поскольку лишь несколько молекул фермента необходимо для того, чтобы катализировать превращение больших количеств субстрата в продукт, небольших количеств металла достаточно для поддержания ферментативной активности.

В других случаях кофакторами являются органические молекулы, которые прямо участвуют в реакции как один из субстратов. В таких случаях кофактор называется **коферментом**. Ферменты, нуждающиеся в коферментах, катализируют реакции, в которых несколько атомов (например, водород, ацетильная или метильная группы) либо соединяются с субстратом, либо удаляются от него. Например:

$$R-2H + \text{кофермент} \xrightarrow{\text{Фермент}} R + \text{кофермент}-2H$$

От обычного субстрата кофермент отличает его дальнейшая судьба. В нашем примере два атома водорода, которые переносятся на кофермент, могут быть затем перенесены от кофермента к другому субстрату, что обеспечит работу другого фермента. Эта вторая реакция превращает кофермент в исходную форму, так что он становится способным принимать два атома водорода (рис. 3.9). Единственная молекула кофермента может быть использована вновь и вновь для переноса молекулярных фрагментов от одной реакции к другой. Таким образом, как и в случае с металлическими кофакторами, лишь небольшие количества коферментов необходимы для поддержания ферментативных реакций, в которых они участвуют.

Коферменты являются производными нескольких членов специального класса поступающих с пищей веществ, называемых витаминами. Например, коферменты НАД$^+$ (никотинамидадениндинуклеотид, NAD$^+$) и ФАД (флавинадениндинуклеотид, FAD$^+$) (см. рис. 3.9) происходят от витаминов группы В: ниацина (никотиновой кислоты) и рибофлавина соответственно. Как мы увидим, они играют важную роль в энергетическом метаболизме, обеспечивая перенос водорода от одного субстрата к другому.

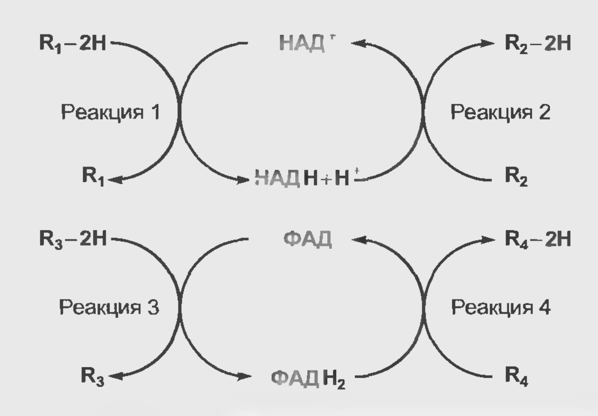


Рис. 3.9. Коферменты НАД и ФАД используются для переноса двух атомов водорода от одной реакции к другой. В этом процессе свободные от водорода формы коферментов регенерируются

3.2.3. Регуляция ферментативных реакций

Скорость ферментативных реакций зависит от концентрации субстрата и от концентрации и активности фермента, катализирующего реакцию. Поскольку температура тела обычно поддерживается почти постоянной, ее изменение не используется непосредственно для изменения скоростей метаболических реакций. Увеличение температуры тела происходит при лихорадке, а также вокруг мышечной ткани во время выполнения физических упражнений и приводит к увеличению скорости всех метаболических реакций в тканях.

Концентрация субстрата

Концентрация субстрата может варьироваться при воздействии факторов, которые изменяют запасы субстрата снаружи клетки. Например, концентрация субстрата в крови меняется благодаря перемене диеты или скорости его всасывания из желудочно-кишечного тракта. Кроме того, вход субстрата в клетку через плазматическую мембрану может контролироваться с помощью различных механизмов. Внутриклеточная концентрация субстрата также меняется с помощью клеточных реакций, в которых субстрат либо утилизируется (и, таким образом, его концентрация снижается), либо синтезируется (и его концентрация в этом случае возрастает).

Скорость ферментативных реакций увеличивается по мере роста концентрации субстрата, как это показано на рис. 3.10. Этот рост продолжается до тех пор, пока скорость реакции не достигнет максимума, который остается постоянным, несмотря на дальнейшее повышение концентрации субстрата. Максимальная скорость достигается, когда фермент становится насыщенным субстратом, т. е. когда активный центр каждой молекулы фермента заполняется молекулой субстрата.

Поскольку коферменты функционируют в определенных химических реакциях как субстраты, изменения в концентрации кофермента также влияют на скорости реакций, как это происходит и с обычными субстратами.

Концентрация фермента

При любой концентрации субстрата, включая насыщающие концентрации, скорость ферментативных реакций может быть увеличена за счет роста концентрации фермента. В большинстве метаболических реакций концентрация субстрата значительно выше, чем концентрация фермента, имеющегося в наличии для катализа реакции. Таким образом, если число молекул фермента удваивается, то в два раза увеличивается количество активных центров, которые могут связывать субстрат, и в два раза больше молекул субстрата будет превращаться в продукт (рис. 3.11). В некоторых клетках определенные реакции происходят быстрее, чем в других, поскольку в них имеется больше молекул фермента.

Для того чтобы изменить концентрацию фермента, нужно изменить скорость либо его синтеза, либо распада. Поскольку ферменты -- белки, это связано с изменением скорости синтеза или распада белка. Независимо от того, меняется скорость синтеза или распада, изменения в концентрации ферментов происходят относительно медленно. Для того чтобы обеспечить заметные изменения в скоростях реакций, требуется несколько часов.

Ферментативная активность

Кроме изменения скорости ферментативных реакций за счет изменения концентрации субстрата или фермента, на скорость влияет изменение **ферментативной активности**. Оно происходит, когда меняются свойства активного центра фермента за счет аллостерической или ковалентной модуляций. Такая модуляция влияет на скорость, с которой активный центр фермента превращает субстрат в продукт, сродство этого центра для субстрата или оба параметра.

Рис. 3.12 иллюстрирует эффект увеличения сродства активного центра фермента, которое происходит без изменения концентрации субстрата или фермента. Когда концентрация субстрата меньше, чем насыщающая концентрация, увеличенное сродство участка связывания приводит к увеличению числа активных



Рис. 3.10. Скорость ферментативной реакции как функция концентрации субстрата

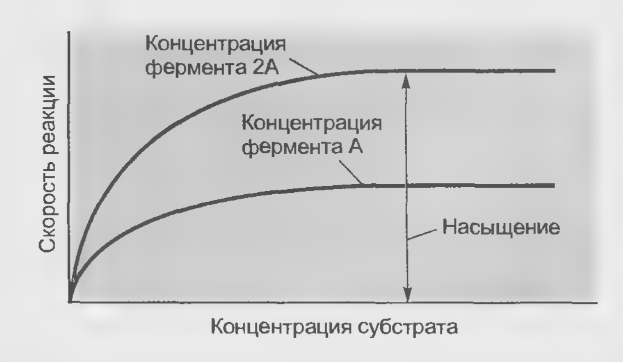


Рис. 3.11. Скорость ферментативной реакции как функция концентрации субстрата для двух концентраций фермента, А и 2А. Концентрация фермента 2А в два раза больше, чем концентрация фермента А, что приводит к реакции, которая происходит в два раза быстрее при любой концентрации субстрата

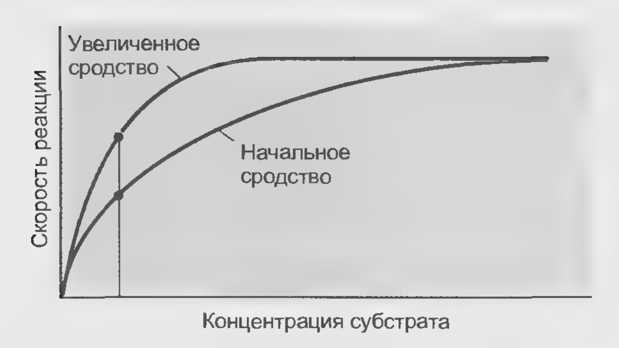


Рис. 3.12. При постоянной концентрации субстрата увеличение сродства фермента для субстрата путем аллостерической или ковалентной модуляции увеличивает скорость ферментативной реакции. Заметим, что увеличение сродства фермента к субстрату не увеличивает максимальной скорости ферментативной реакции



Рис. 3.13. Ферментативная активность одного фермента может модулироваться за счет нескольких центров путем аллостерической и ковалентной модуляций

центров, связавших субстрат, и к увеличению скорости реакции.

Регуляция метаболизма за счет контроля ферментативной активности является необычайно сложным процессом, поскольку во многих случаях активность фермента может быть изменена за счет воздействия более чем одного агента (рис. 3.13). Модуляторные молекулы, которые аллостерически изменяют ферментативные активности, являются продуктами других клеточных реакций. В результате этого общие скорости метаболизма могут быть изменены так, чтобы удовлетворить различные метаболические потребности. Напротив, ковалентная модуляция ферментативной активности обеспечивается протеинкиназами, которые сами активируются под действием различных химических сигналов, получаемых клеткой, например, под действием гормонов.

Рис. 3.14 суммирует факторы, которые регулируют скорость ферментативной реакции.

3.2.4. Мультиферментные метаболические пути

Последовательность ферментативных реакций, приводящая к образованию определенного продукта, называется метаболическим путем. Например, 19 реакций, обеспечивающих превращение глюкозы в двуокись углерода и воду, составляют метаболический путь катаболизма глюкозы. Каждая реакция приводит к небольшим изменениям в структуре субстрата (см., например, рис. 3.19 и 3.22). Благодаря таким последовательным малым изменениям сложная химическая структура, такая, например, как глюкоза, может быть превращена в относительно простые молекулы — двуокись углерода и воду.

Рассмотрим метаболический путь, содержащий четыре фермента (e_1, e_2, e_3 и e_4) и приводящий к превращению начального субстрата A в продукт E через серию интермедиатов B, C и D:

$$A \overset{e_1}{\rightleftarrows} B \overset{e_2}{\rightleftarrows} C \overset{e_3}{\rightleftarrows} D \overset{e_4}{\rightarrow} E$$

(Необратимость последней реакции в настоящий момент не является значимой.) По закону действия масс увеличение концентрации A будет приводить к увеличению концентрации B (обеспечивающий это фермент e_1 еще не насыщен субстратом) и т.д., пока в конечном счете не произойдет увеличение концентрации конечного продукта E.

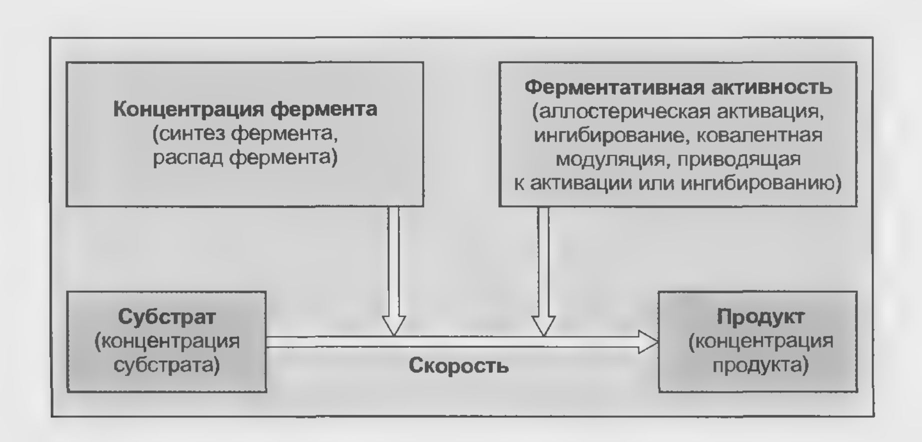
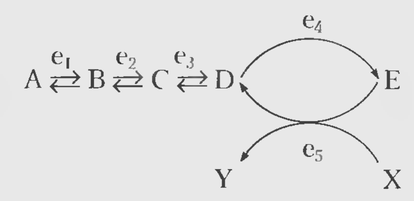


Рис. 3.14. Факторы, влияющие на скорость ферментативных реакций

Поскольку для разных ферментов характерны различные концентрации и активности, то крайне маловероятно, что скорости реакций всех этих стадий будут одинаковыми. Следовательно, одна из стадий является, по-видимому, более медленной, чем другие. Эта стадия называется **реакцией, лимитирующей скорость** метаболического пути. В изображенной последовательности ни одна из реакций, находящихся после нее, включая образование конечного продукта, не может происходить более быстро, чем реакция, лимитирующая скорость процесса, поскольку их субстраты получаются в предварительных стадиях. Регулируя концентрацию или активность скорость-лимитирующего фермента, можно увеличить или снизить скорость потока по всему метаболическому пути. Таким образом, для контроля скорости, с которой производится конечный продукт, не нужно изменять все ферменты в метаболическом пути.

Скоростьлимитирующие ферменты часто являются участками аллостерической или ковалентной модуляции. Например, если фермент e_2 является скорость-лимитирующим в пути, описанном выше, и если конечный продукт E ингибирует активность e_2, то происходит **ингибирование конечным продуктом** (рис. 3.15). Если концентрация продукта возрастает, то увеличивается и ингибирование образования продукта. Такое ингибирование часто наблюдается в процессах синтеза, где образование конечного продукта эффективно прекращается, когда он не используется, что предотвращает избыточную аккумуляцию.

Контроль ферментативной активности может быть важным для обращения метаболических путей. Рассмотрим путь, который мы обсуждали, игнорируя ингибирование фермента e_2 конечным продуктом. Путь состоит из трех обратимых реакций, обеспечиваемых ферментами e_1, e_2 и e_3, за которыми следует необратимая реакция, катализируемая ферментом e_4. Однако E может превращаться в D, если реакция сопряжена с одновременно проходящим распадом молекулы, при котором освобождается большое количество энергии. Другими словами, необратимая стадия может быть «обращена» с помощью альтернативного пути за счет использования второго фермента и его субстрата и обеспечения ее большим количеством необходимой энергии. Две такие высокоэнергетические необратимые реакции показаны искривленными стрелками, чтобы подчеркнуть, что в этих двух направлениях работают два отдельных фермента:



Направление потока через метаболический путь может регулироваться путем контроля концентрации и/или активностей ферментов e_4 и e_5. Если e_4 активируется, а e_5 ингибируется, то поток будет направлен от A к E, в то время как ингибирование e_4 и активация e_5 обеспечат направление потока от E к A.

Другая ситуация, в которой обеспечивается дифференциальный контроль нескольких ферментов, возникает, когда происходит разветвление метаболического пути. Единственный метаболит, C, может быть субстратом для более чем одного фермента, как это иллюстрировано следующим метаболическим путем:

$$A \overset{e_1}{\rightleftarrows} B \overset{e_2}{\rightleftarrows} C \quad \begin{matrix} \overset{e_3}{\nearrow} D \overset{e_4}{\rightleftarrows} E \\ \underset{e_6}{\searrow} F \overset{e_7}{\rightleftarrows} G \end{matrix}$$

Изменение концентрации и/или активности ферментов e_3 и e_6 регулирует поток метаболита C через две ветви этого пути.

Если учесть, что в организме протекают тысячи реакций, а также рассмотреть перемещения и комбинации возможных точек контроля, общий результат поражает. Детали регуляции многих метаболических путей на уровне ферментов находятся за пределами возможностей этой книги. Далее мы рассмотрим только: 1) общие характеристики путей, в которых клетка получает энергию; 2) основные пути, по которым углеводы, жиры и белки распадаются и синтезируются.

3.2.5. АТФ

Функционирование клетки зависит от ее способности получать и использовать химическую энергию, запасенную в молекулах органических веществ. Например, когда в присутствии кислорода в клетке распадается 1 моль глюкозы, превращаясь в двуокись углерода и воду, освобождается 686 ккал энергии. Часть этой энергии преобразуется в тепло, однако клетка не может использовать тепловую энергию для осуществления своих функций. Оставшаяся энергия трансформируется в другую молекулу, которая в свою очередь может переносить ее к молекулам или к процессам, нуждающимся в энергии. В клетках всех организмов, от бактерий до человека, первичной молекулой, к которой переносится энергия, образующаяся в результате распада соединений, используемых в качестве «топлива» (углеводы, жиры и белки), и которая затем доставляет эту энергию к процессам, обеспечивающим функцию клеток, является нуклеотид **аденозинтрифосфат** (АТФ) (рис. 3.16). (В специальных

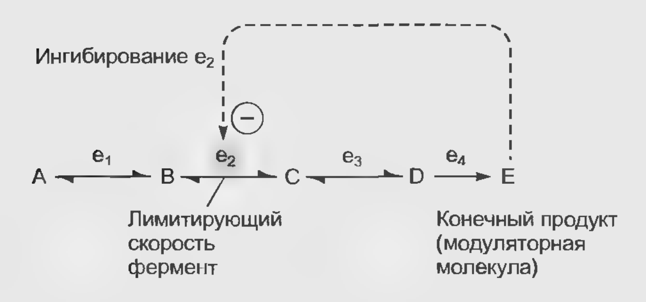


Рис. 3.15. Ингибирование конечным продуктом скорость-лимитирующего фермента метаболического пути. Конечный продукт E становится модуляторной молекулой, которая обеспечивает ингибирование фермента e_2

Рис. 3.16. Химическая структура АТФ. Распад АТФ до АДФ и неорганического фосфата сопровождается освобождением 7 ккал энергии на моль

АТФ + H_2O ⟶ АДФ + P_i + H^+ + 7 ккал/моль

случаях и другие нуклеозидтрифосфаты, такие как ГТФ (GTP), также используются для переноса энергии.) Пока мы не будем обращать внимание на то, как из «топливных» молекул образуется АТФ, и сфокусируем внимание на освобождении энергии.

Химическая реакция (называемая гидролизом АТФ), в которой удаляется терминальная фосфатная группа АТФ, протекает с освобождением больших количеств энергии, около 7 ккал/моль:

$$\text{АТФ} + H_2O \rightarrow \text{АДФ} + P_i + H^+ + 7\ \text{ккал/моль}$$

Продуктами реакции являются аденозиндифосфат (АДФ), неорганический фосфат (P_i) и H^+. Заметим, что 7 ккал энергии освобождается, когда гидролизуется 1 моль, т.е. $6 \cdot 10^{23}$ молекул АТФ, а не одна.

Энергия, освобождающаяся при гидролизе АТФ, используется в клетке в процессах, потребляющих энергию: 1) для генерации силы и обеспечения движения, например, мышечного сокращения; 2) активного транспорта через мембраны; 3) синтеза органических молекул, необходимых для поддержания клеточной структуры и обеспечения функций.

Мы должны подчеркнуть, что клетка использует АТФ не для хранения энергии, а для ее переноса. АТФ – это молекула, которая переносит относительно небольшое количество энергии от молекул «топлива» к клеточным процессам, нуждающимся в ней. Ее часто называют энергетической валютой клетки. Можно провести следующую аналогию. Если количество энергии, которое можно использовать и которое освобождается при катаболизме одной молекулы глюкозы, эквивалентно банкноте в 10 долл., то энергия, освобождаемая при гидролизе одной молекулы АТФ, будет стоить примерно четверть доллара (25 центов). Клеточные системы, нуждающиеся в энергии, используют только монеты достоинством в 25 центов — они не принимают 10-долларовые банкноты. Трансформация энергии в АТФ — это способ, с помощью которого клетка разменивает банкноты. Однако количество энергии, освобождаемое в процессе реакции, одно и то же, независимо от того, освобождается все за один раз (как при горении) или небольшими порциями (как в физиологических процессах).

Энергия в клетке постоянно совершает круговорот, проходя через АТФ. Типичная молекула АТФ может существовать лишь несколько секунд до того, как распадется на АДФ и P_i с освобождением энергии, используемой для обеспечения клеточных функций. Столь же быстро продукты гидролиза АТФ (АДФ и P_i) вновь превращаются в АТФ за счет сопряжения реакций, которые освобождают энергию в процессе катаболизма углеводов, жиров или белков (рис. 3.17).

$$\text{АДФ} + P_i + \underset{\text{Из катаболизма молекул топлива}}{7\ \text{ккал/моль}} \rightarrow \text{АТФ} + H_2O$$

Общее количество молекул АТФ в организме достаточно для поддержания функций в состоянии покоя всего лишь в течение примерно 90 с. Таким образом, энергия должна постоянно превращаться, переходя от молекул топлива к АТФ.

Лишь около 40 % энергии, освобождаемой при катаболизме молекул «топлива», трансформируется в

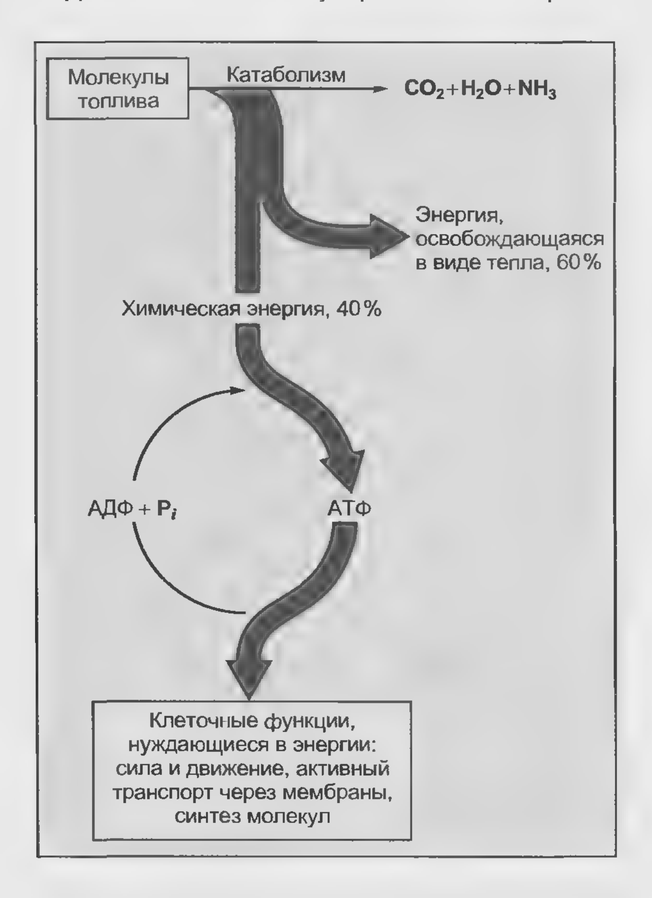


Рис. 3.17. Потоки химической энергии от молекул топлива к АТФ и теплу и от АТФ к клеточным функциям, нуждающимся в энергии

энергию АТФ, остальные 60 % появляются в виде тепла, которое используется млекопитающими и птицами для поддержания высокой температуры тела. Повышенная метаболическая активность, наблюдающаяся при выполнении физических упражнений, приводит к увеличению выделения теплоты, обеспечивающей повышение температуры тела.

Резюме

У взрослых организмов скорости, с которыми постоянно происходит синтез органических молекул (анаболизм) и их распад (катаболизм), приблизительно равны.

Химические реакции

1. Различия в содержании энергии у реагентов и продуктов реакции равно количеству энергии (измеренной в калориях), которое освобождается или добавляется во время реакции.

2. Энергия, освобождаемая во время химической реакции, выделяется в виде тепла или трансформируется в структуру других молекул.

3. Четыре фактора, которые могут изменить скорость химической реакции, перечислены в табл. 3.2.

4. Энергия активации, необходимая для инициации распада химических связей в реакции, обычно приобретается за счет столкновений с другими молекулами.

5. Катализ увеличивает скорость реакции, понижая энергию активации.

6. Характеристики обратимых и необратимых реакций перечислены в табл. 3.3.

7. Суммарное направление, в котором происходит реакция, может быть изменено в соответствии с законом действия масс путем увеличения или уменьшения концентрации реагентов или продуктов.

Ферменты

1. Почти все химические реакции в организме катализируются ферментами, характеристики которых приведены в табл. 3.4.

2. Некоторые ферменты для проявления активности нуждаются в присутствии низких концентраций кофакторов.

2.1. Связывание следовых количеств металлических кофакторов поддерживает конформацию связывающего центра фермента так, что он сохраняет способность связывать субстрат.

2.2. Коферменты, являющиеся производными витаминов, переносят небольшие группы атомов от одного субстрата к другому. В процессе этих реакций происходит регенерация коферментов, которые могут быть использованы вновь и вновь.

Регуляция ферментативных реакций

На скорости ферментативных реакций могут влиять температура, концентрации субстрата, фермента или ферментативная активность. Последняя изменяется за счет аллостерической или ковалентной модуляций.

Мультиферментные метаболические пути

1. Скорость образования продукта в метаболическом пути может контролироваться за счет аллостерической или ковалентной модуляции обеспечивающего реакцию фермента. Модуляция лимитирует скорость всего метаболического пути. Конечный продукт часто действует как модуляторная молекула, ингибируя активность фермента, лимитирующего скорость метаболического пути.

2. «Необратимые» стадии метаболического пути могут быть обращены за счет использования двух ферментов: один фермент используется для прямой реакции, а другой – для обратной через реакцию, протекающую с потреблением энергии.

АТФ

Во всех клетках энергия, освобождающаяся при катаболизме молекул топлива, превращается в АТФ. При гидролизе АТФ до АДФ и P_i эта энергия используется для обеспечения клеточных функций.

Вопросы для повторения

1. Как молекула приобретает энергию активации, необходимую для химической реакции?

2. Перечислите четыре фактора, влияющие на скорость химической реакции. В каком состоянии увеличение фактора убыстряет или уменьшает скорость реакции?

3. Какие характеристики химической реакции делают ее обратимой или необратимой?

4. Перечислите пять параметров, характеризующих фермент.

5. В чем различия между кофактором и коферментом?

6. К какому классу питательных веществ принадлежат коферменты?

7. Почему для поддержания ферментативной активности достаточно малых концентраций коферментов?

8. Перечислите три способа, с помощью которых можно изменить скорость ферментативной реакции.

9. Как можно обратить необратимые стадии метаболического пути?

10. Какова функция АТФ в метаболизме?

11. Приблизительно какое количество энергии, освобождаемой при катаболизме молекул топлива, трансформируется в АТФ? Что происходит с оставшейся?

3.3. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ

Для превращения в АТФ энергии, которая освобождается при распаде молекул «топлива», клетка использует три различных, но взаимосвязанных пути. Это гликолиз, цикл Кребса и окислительное фосфорилирование (рис. 3.18). В следующих подразделах мы опишем основные характеристики трех этих путей, рассматривая главным образом локализацию в клетке ферментов, катализирующих эти процессы. относительный вклад каждого метаболического пути в производство АТФ, центры образования двуокиси углерода и утилизации кислорода, а также ключевые молекулы, которые вступают в каждый из этих метаболических путей и выходят из них.

Сначала необходимо отметить несколько фактов (см. рис. 3.18). Во-первых, в процесс гликолиза включаются только углеводы. Во-вторых, все три категории питательных веществ: углеводы, жиры и белки вносят свой вклад в производство АТФ через цикл Кребса и окислительное фосфорилирование. В-третьих, в этих процессах существенную роль играют митохондрии. И, наконец, нужно иметь в виду, что гликолиз может происходить как в отсутствии, так и в присутствии кислорода, в то время как цикл Кребса и окислительное фосфорилирование нуждаются в нем.

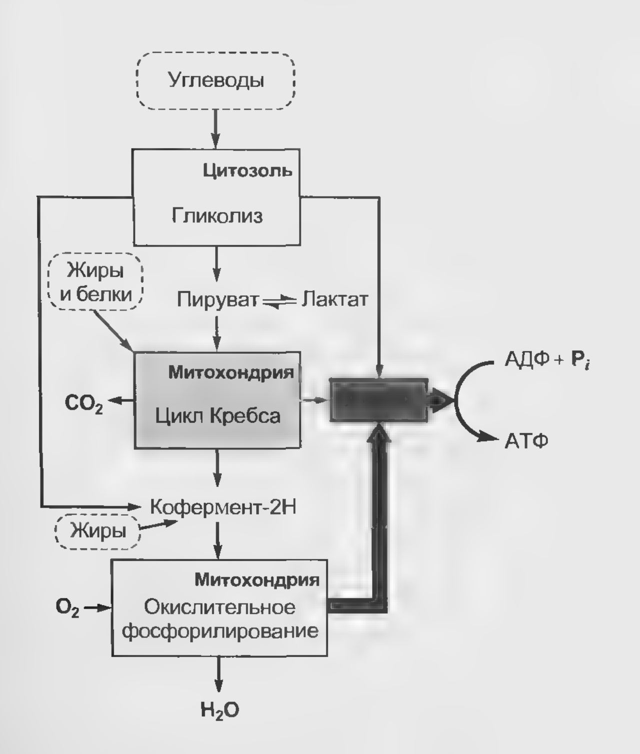


Рис. 3.18. Пути, в которых энергия, освобождающаяся при катаболизме молекул топлива, запасается в виде АТФ

3.3.1. Транспорт энергии в клетке

Гликолиз

Гликолиз (от греч. гликос — сахар, лизис — распад) является метаболическим путем, в котором происходит частичный катаболизм углеводов, прежде всего глюкозы. Он состоит из 10 метаболических реакций, в результате которых шестиуглеродная молекула глюкозы превращается в две трехуглеродные молекулы пирувата, ионизированной формы пировиноградной кислоты (рис. 3.19). В результате гликолиза производится две молекулы АТФ и четыре атома водорода, два из которых переносятся на $НАД^+$, а два освобождаются в виде протонов:

$$\text{Глюкоза} + 2\text{АДФ} + 2\text{P}_i + 2\text{НАД}^+ \rightarrow$$
$$\rightarrow 2\text{Пируват} + 2\text{АТФ} + 2\text{НАДН} + 2\text{H}^+ + 2\text{H}_2\text{O} \quad (3.1)$$

Эти 10 реакций, *ни в одной из которых не используется молекулярный кислород*, происходят в цитозоле. Заметим (см. рис. 3.19), что все интермедиаты (промежуточные продукты), образующиеся между глюкозой и конечным продуктом, пируватом, содержат одну или более ионизированных фосфатных групп. Плазматические мембраны непроницаемы для таких высокоионизированных молекул и, таким образом, эти молекулы остаются внутри клетки.

Заметим, что на ранних стадиях гликолиза (реакции 1 и 3) используется, а не производится, одна молекула АТФ, в результате чего образуются фосфорилированные интермедиаты. Кроме того, необходимо отметить, что в реакции 4 шестиуглеродная молекула расщепляется на две трехуглеродные и в реакции 5 происходит превращение одной из этих трехуглеродных молекул в другую, так что в результате реакции 5 образуются две молекулы 3-фосфоглицеральдегида, которые возникают из одной молекулы глюкозы. Примем во внимание, что с этой стадии в процесс вовлечены две молекулы каждого интермедиата.

Первое образование АТФ в процессе гликолиза происходит в реакции 7, когда фосфатная группа переносится на АДФ, в результате чего образуется АТФ. Поскольку, как подчеркивалось выше, в этой точке существует два интермедиата, реакция 7 даст две молекулы АТФ, по одной молекуле от каждого интермедиата. Механизм образования АТФ в этой реакции называется субстратным **фосфорилированием** (или фосфорилированием на уровне субстрата), поскольку фосфатная группа переносится от молекулы субстрата на АДФ. Как мы увидим далее, этот механизм значительно отличается от механизма, используемого во время окислительного фосфорилирования, в котором свободный неорганический фосфат связывается с АДФ, образуя АТФ.

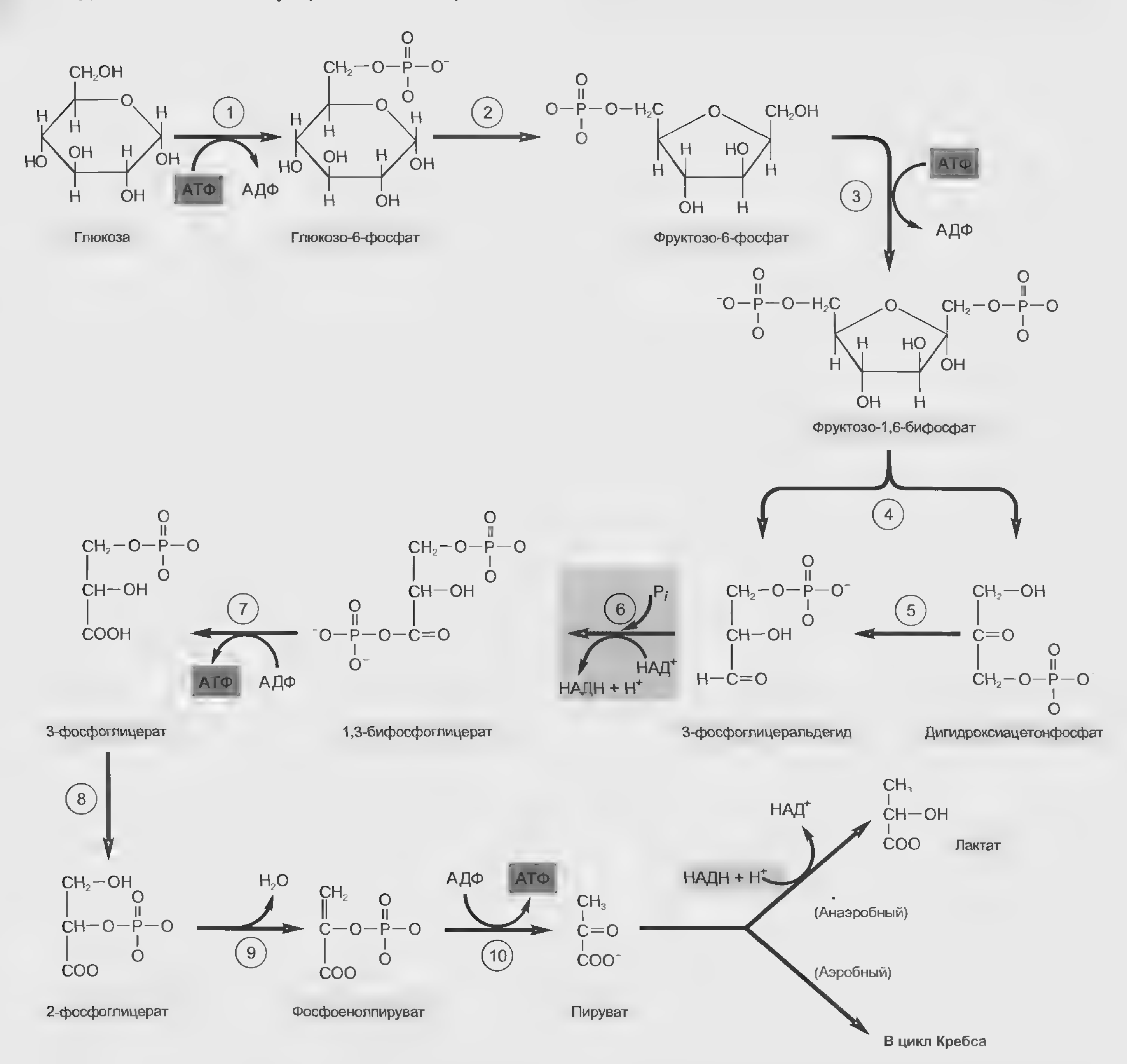


Рис. 3.19. Гликолиз. В анаэробных условиях суммарно синтезируется две молекулы АТФ на каждую молекулу глюкозы, входящую в гликолиз. Отметим, что при значениях pH, существующих внутри организма, продукты различных стадий гликолиза существуют в ионизированной (анионной) форме (например, пируват). Реально они образуются в виде кислот (например, пировиноградная кислота), которая затем ионизируется

Похожее субстратное фосфорилирование происходит в реакции 10, где также образуются две молекулы АТФ. Таким образом, в реакциях 7 и 10 суммарно возникают четыре молекулы АТФ на каждую молекулу глюкозы, которая входит в гликолиз. Однако в результате гликолиза образуются лишь две молекулы АТФ, поскольку две молекулы нуклеотида были использованы в реакциях 1 и 3.

Конечный продукт гликолиза, пируват, может превращаться в одном из двух направлений в зависимости от доступности молекулярного кислорода, который, как мы отмечали ранее, сам по себе не используется ни в одной из реакций гликолиза. Если присутствует кислород, т.е. существуют **аэробные условия**, пируват может входить в цикл Кребса и распадаться до двуокиси углерода, как это описано в следующем подразделе. В отсутствие кислорода (**анаэробные условия**) пируват превращается в **лактат** (ионизированная форма молочной кислоты) с помощью единственной ферментативной реакции. В этой реакции (рис. 3.20) два атома водорода в виде НАДН + Н$^+$ переносятся на каждую молекулу пирувата, образуя лактат, а НАД$^+$

регенерируется. Эти атомы водорода первоначально переносятся на НАД$^+$ во время реакции 6, поэтому кофермент НАД$^+$ при анаэробном гликолизе переносит водород от одной реакции к другой. Суммарная реакция анаэробного гликолиза выглядит следующим образом:

$$\text{Глюкоза} + 2\text{АДФ} + 2\text{P}_i \rightarrow$$
$$\rightarrow 2\text{Лактат} + 2\text{АТФ} + 2\text{H}_2\text{O} \qquad (3.2)$$

Как уже было сказано в предыдущем параграфе, в аэробных условиях пируват не превращается в лактат, а входит в цикл Кребса. Таким образом, механизм, описанный для регенерации НАД$^+$ из НАДН + Н$^+$ за счет образования лактата, не функционирует. (Сравните уравнения 3.1 и 3.2.) Вместо этого, как мы увидим, Н$^+$ и атом водорода НАДН переносятся на кислород в процессе окислительного фосфорилирования, регенерируя НАД$^+$ и образуя H_2O.

В большей части клеток количество АТФ, которое образуется при гликолизе из одной молекулы глюкозы, значительно меньше, чем образуемое в аэробных условиях в цикле Кребса и окислительном фосфорилировании. Однако есть ситуации, в которых гликолиз поставляет большую часть или даже всю АТФ в клетке. Например, эритроциты содержат ферменты гликолиза, но не имеют митохондрий, необходимых, как мы упоминали, для осуществления двух других путей катаболизма. Таким образом, вся АТФ в этих клетках производится за счет гликолиза. Кроме того, некоторые типы скелетных мышц содержат значительное количество гликолитических ферментов, но мало митохондрий. Во время интенсивной мышечной работы гликолиз в этих клетках обеспечивает синтез большей части АТФ, что сопряжено с продукцией большого количества лактата. Приведенные примеры представляют собой исключения, поскольку большинство клеток не содержит в достаточных количествах либо гликолитических ферментов, либо глюкозы для того, чтобы обеспечить благодаря одному лишь гликолизу высокую скорость образования АТФ, необходимую для удовлетворения энергетических потребностей. Таким образом, в анаэробных условиях бóльшая часть клеток не способна функционировать в течение длительного времени.

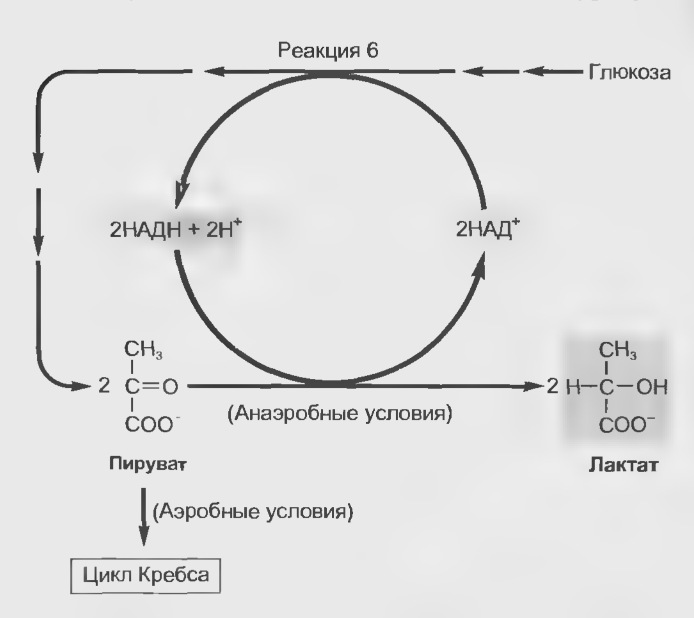


Рис. 3.20. В анаэробных условиях кофермент НАД$^+$, использованный в гликолитической реакции 6 (см. рис. 3.19), восстанавливается при переносе атомов водорода на пируват в реакции образования лактата

Наша дискуссия о гликолизе сфокусирована на глюкозе, основном углеводе, входящем в гликолиз. Однако другие углеводы, такие как фруктоза, образующаяся из дисахарида сахарозы (столовый сахар), и галактоза, образующаяся из дисахарида лактозы (молочный сахар), также могут использоваться в гликолизе, поскольку могут превращаться в некоторые интермедиаты, вступающие в гликолиз на ранних этапах.

У некоторых микроорганизмов (например, дрожжей) в анаэробных условиях пируват превращается в двуокись углерода и этанол (CH_3CH_2OH), а не в лактат. Этот процесс называется ферментацией и является основой для образования спирта из пшеничных зерен, обогащенных углеводами.

Табл. 3.5 суммирует основные свойства процесса гликолиза.

Таблица 3.5

Характеристика гликолиза

Входящий субстрат	Глюкоза и другие моносахара
Локализация ферментов	Цитозоль
Суммарная продукция АТФ	Две молекулы АТФ на молекулу глюкозы. Может синтезироваться и в отсутствие кислорода (анаэробно)
Продукция коэнзимов	2НАДН + 2Н$^+$, образующиеся в аэробных условиях
Конечные продукты	Пируват — в аэробных условиях; лактат — в анаэробных условиях
Суммарная реакция	
аэробные условия	Глюкоза + 2АДФ + 2P_i + 2НАД$^+$ → 2Пируват + 2АТФ + 2НАДН + Н$^+$ + 2H_2O
анаэробные условия	Глюкоза + 2АДФ + 2P_i → 2Лактат + 2АТФ + 2H_2O

Цикл Кребса

Цикл Кребса (известен как цикл **трикарбоновых кислот** или **цикл лимонной кислоты**), названный так в честь Ганса Кребса, который исследовал промежуточные стадии этого процесса, является вторым из трех путей, вовлеченных в катаболизм молекул «топлива» и продукцию АТФ. В этом цикле используются молекулярные фрагменты, образующиеся при распаде углеводов, жиров и белков. В результате образуются двуокись углерода, атомы водорода (половина из которых связана с коферментами) и небольшое количество АТФ. Ферменты этого метаболического пути находятся внутри митохондрий, в матриксе.

Молекулой, входящей в цикл Кребса, является **ацетилкоэнзим А** (ацетилКоА):

$$CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-S-KoA$$

Коэнзим А (КоА) образуется из пантотеновой кислоты, одного из витаминов группы В, и функционирует как переносчик ацетильных групп, содержащих два атома углерода, от одной молекулы к другой. Эти ацетильные группы происходят либо из пирувата, который, как мы видели, является конечным продуктом аэробного гликолиза или образуется при распаде жирных кислот и некоторых аминокислот, что мы увидим в последнем разделе.

Пируват при входе в митохондрии из цитозоля превращается в ацетилКоА и CO_2 (рис. 3.21). Отметим, что в этой реакции на пути катаболизма «топливных молекул» образуется первая молекула CO_2, а атомы водорода переносятся на $НАД^+$.

Цикл Кребса начинается с переноса ацетильной группы ацетилКоА на четырехуглеродную молекулу, оксалоацетат, что приводит к образованию шестиуглеродной молекулы, цитрата (рис. 3.22). На третьей, а затем и на четвертой реакции цикла образуется по молекуле CO_2. Таким образом, два атома углерода входят в цикл в виде ацетильной группы, прикрепленной к КоА, и два атома углерода (хотя не те же самые) уходят в виде CO_2. Заметим также, что кислород, появляющийся в CO_2, происходит не от молекулярного кислорода, а из карбоксильных групп интермедиатов цикла Кребса.

В остающейся части цикла четырехуглеродная молекула, образовавшаяся в реакции 4, модифицируется в серии реакций, что приводит к появлению четырехуглеродной молекулы оксалоацетата, становящейся способной акцептировать другую ацетильную группу, в результате чего цикл повторяется.

Здесь мы приходим к ключевому факту: в дополнение к образованию двуокиси углерода интермедиаты цикла Кребса производят атомы водорода, большая часть из которых переносится на коэнзимы $НАД^{2+}$ и ФАД, образуя НАДН и $ФАДН_2$. Этот перенос ионов водорода на $НАД^+$ происходит в стадиях 3, 4 и 8, а на ФАД – в реакции 6. Эти атомы водорода будут перенесены от коферментов вместе со свободными H^+ к кислороду в следующей стадии катаболизма топлива – окислительном фосфорилировании. Поскольку окислительное фосфорилирование необходимо для регенерации свободных от водорода форм этих коферментов, *цикл Кребса может осуществляться только в аэробных условиях*. В митохондриях нет метаболического пути, который может удалить водород от этих коферментов в анаэробных условиях.

Мы до сих пор ничего не сказали о том, как в цикле Кребса образуется АТФ. Фактически, непосредственно в цикле Кребса образуется только одна молекула высокоэнергетического нуклеозидтрифосфата. Это происходит в реакции 5, в которой неорганический фосфат переносится на гуанозиндифосфат (ГДФ), образуя гуанозинтрифосфат (ГТФ). Гидролиз ГТФ, как и гидролиз АТФ, может обеспечивать энергией некоторые реакции, нуждающиеся в ней. Кроме того, энергия, запасенная в ГТФ, может быть перенесена в АТФ с помощью следующей реакции:

$$ГТФ + АДФ \rightleftarrows ГДФ + АТФ$$

Эта реакция обратима, и энергия АТФ может быть использована для образования ГТФ из ГДФ, когда дополнительные количества ГТФ необходимы для синтеза белка и передачи сигнала.

Напомним, что образование АТФ из ГТФ является единственным механизмом, с помощью которого в цикле Кребса образуется АТФ. Почему же цикл Кребса столь важен? Потому что атомы водорода, перенесенные на коферменты в этом цикле (плюс свободные протоны), используются в следующем катаболическом пути, окислительном фосфорилировании для образования больших количеств АТФ.

Суммарный результат катаболизма одной ацетильной группы ацетилКоА с использованием цикла Кребса может быть описан следующим уравнением:

$$АцетилКоА + 3НАД^+ + ФАД + ГДФ + P_i + H_2O \rightarrow$$
$$\rightarrow 2CO_2 + КоА + 3НАДН + 3H^+ + ФАДН_2 + ГТФ \qquad (3.3)$$

Необходимо также отметить следующее: хотя основная функция цикла Кребса – это обеспечение окислительного фосфорилирования атомами водорода, некоторые из интермедиатов цикла могут быть использованы для синтеза органических молекул, в частности, нескольких типов аминокислот, необходимых клетке. Оксалоацетат является одним из интермедиатов, используемых таким образом. Однако когда молекула оксалоацетата покидает цикл Кребса, вступая в реак-

НАД⁺ НАДН + H⁺

$$\underset{\text{Пировиноградная кислота}}{CH_3-C(=O)-COOH} + KoA-SH \longrightarrow \underset{\text{Ацетилкоэнзим А}}{CH_3-C(=O)-S-KoA} + CO_2$$

Рис. 3.21. Образование ацетилкоэнзима А из пировиноградной кислоты с образованием молекулы двуокиси углерода

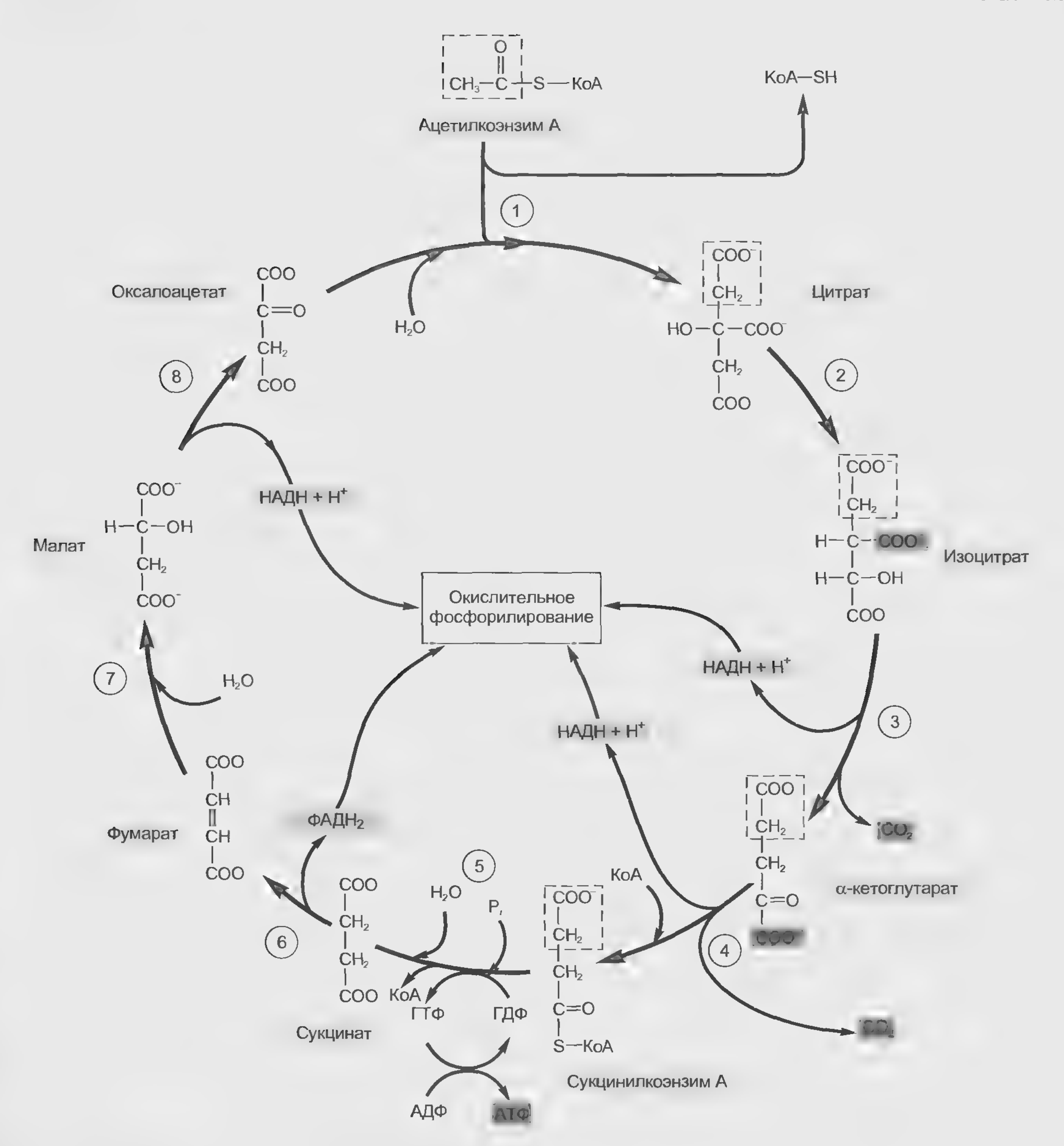


Рис. 3.22. Цикл Кребса. Отметим, что атомы углерода двух молекул CO_2, образующиеся в результате одного оборота цикла, — это не те атомы, что входят в цикл в виде ацетильной группы (обозначены на рисунке пунктирными линиями)

ции синтеза аминокислот, она становится недоступной для взаимодействия с ацетатным фрагментом ацетил-КоА в начале цикла. Следовательно, должен быть путь, обеспечивающий замещение оксалоацетата и других интермедиатов цикла Кребса, которые используются для синтеза аминокислот. Одним из источников оксалоацетата могут быть углеводы, поскольку пируват может превращаться в оксалоацетат в следующей реакции:

$$\text{Пируват} + CO_2 + \text{АТФ} \rightarrow \text{оксалоацетат} + \text{АДФ} + P_i \quad (3.4)$$

Как мы увидим далее, для образования оксалоацетата и других интермедиатов цикла Кребса могут быть использованы и некоторые производные аминокислот.

Табл. 3.6 суммирует характеристики реакций, входящих в цикл Кребса.

Окислительное фосфорилирование

Окислительное фосфорилирование — это третий, в количественном отношении наиболее важный механизм, благодаря которому энергия, присущая молекулам «топлива», может превратиться в энергию АТФ. Основные принципы, лежащие в основе этого механизма, просты: источником энергии, трансформируемой в АТФ, является энергия, освобождающаяся при соединении атомов водорода с молекулярным кислородом, вследствие чего образуется вода. Водород поступает от

Таблица 3.6

Характеристики цикла Кербеса

Входящий субстрат	Ацетилкоэнзим А — источником ацетильной группы являются пируват, жирные кислоты и аминокислоты. Источником некоторых интермедиатов являются аминокислоты
Локализация ферментов	Внутренние отделы митохондрий (матрикс)
Образование АТФ	Непосредственно в цикле образуется одна молекула ГТФ, которая может быть превращена в АТФ. Функционирует только в аэробных условиях, хотя непосредственно молекулярный кислород в этом метаболическом пути не используется
Образование коферментов	3НАДН + $3H^+$ и $ФАДН_2$
Конечные продукты	Две молекулы CO_2 на каждую молекулу ацетилкоэнзима А, входящую в цикл. Некоторые интермедиаты используются для синтеза аминокислот и других органических молекул, необходимых для осуществления специальных функций клетки
Суммарная реакция	АцетилКоА+ $3НАД^+$ + ФАД + ГДФ + P_i + $2H_2O$ → $2CO_2$ + КоА + 3НАДН + $3H^+$ + + $ФАДН_2$ + ГТФ

коферментов НАДН + H^+ и $ФАДН_2$, образующихся в цикле Кребса, при метаболизме жирных кислот (см. ниже) и, в меньшей степени, в процессе аэробного гликолиза. Суммарную реакцию можно представить следующим уравнением:

$$^1/_2O_2 + НАДН + H^+ \rightarrow H_2O + НАД^+ + 53\ ккал/моль$$

Белки, осуществляющие процесс окислительного фосфорилирования, встроены во внутреннюю мембрану митохондрий в отличие от ферментов цикла Кребса, находящихся в растворенном виде в матриксе митохондрий. Ферменты окислительного фосфорилирования могут быть разделены на две группы: 1) те, что обеспечивают серию реакций, благодаря которым атомы водорода переносятся на молекулярный кислород; 2) те, что сопрягают энергию, освобождаемую в этих реакциях, с синтезом АТФ.

Большинство белков первой группы содержат в качестве кофакторов атомы железа и меди, их называют **цитохромами** (в чистом виде они ярко окрашены). Структура этих белков похожа на структуру содержащих железо и окрашенных в красный цвет молекул гемоглобина, связывающих кислород в эритроцитах. Цитохромы образуют компоненты **электронпереносящей цепи**, в которой два электрона атомов водорода сначала переносятся с НАДН + H^+ или $ФАДН_2$ к одному из элементов этой цепи. Затем эти электроны переносятся на другие компоненты цепи, часто к атомам железа или меди, входящим в состав этих белков, а потом далее, пока, наконец, не доходят до молекулярного кислорода. Соединяясь с ним, электроны и атомы водорода (протоны) образуют воду. Источником протонов являются или свободные ионы водорода, или же коферменты, переносящие водород (они же являются источником электронов). От коферментов ионы водорода освобождаются в начале электронпереносящей цепи, когда электроны атомов водорода переносятся на цитохромы.

Важно отметить, что помимо переноса водородов коферментов к воде эти процессы обеспечивают регенерацию свободных от водорода форм коферментов, которые затем вновь могут принимать два водорода от интермедиатов цикла Кребса, гликолиза или в пути распада жирных кислот (будет описано ниже). Таким образом, электронпереносящая цепь обеспечивает аэробный механизм регенерации свободных от водорода форм коферментов, в то время как описанный ранее анаэробный механизм, использующийся только в гликолизе, сопряжен с образованием лактата.

На каждой стадии электронпереносящей цепи освобождается небольшое количество энергии, в сумме составляющее 53 ккал/моль, что характерно для прямой реакции между водородом и кислородом. Поскольку эта энергия освобождается малыми порциями, процесс может быть сопряжен с синтезом нескольких молекул АТФ, для образования каждой из которых необходимо только 7 ккал.

АТФ образуется в трех точках электронпереносящей цепи. Механизм, благодаря которому это происходит, получил название **хемиосмотической гипотезы**. Энергия, освобождаемая при переносе электронов по электронпереносящей цепи от одного цитохрома к другому, используется для перемещения ионов водорода (протонов) через мембрану из матрикса в пространство между внутренней и наружной мембраной митохондрий (рис. 3.23). Это обеспечивает источник потенциальной энергии в форме градиента ионов водорода на мембране. В трех точках цепи белковый комплекс образует канал, через который ионы водорода могут вновь попасть в матрикс по градиенту концентраций. В процессе этого перемещения протона происходит образование АТФ из АДФ и P_i. $ФАДН_2$ имеет несколько более низкое содержание химической энергии, чем НАДН + H^+, поэтому он входит в электронпереносящую цепь в точке, расположенной после первого участка синтеза АТФ (см. рис. 3.23). Таким образом, перенос электронов от этого кофермента к кислороду приводит к синтезу только двух молекул АТФ, а не трех, как это происходит при использовании НАДН + H^+.

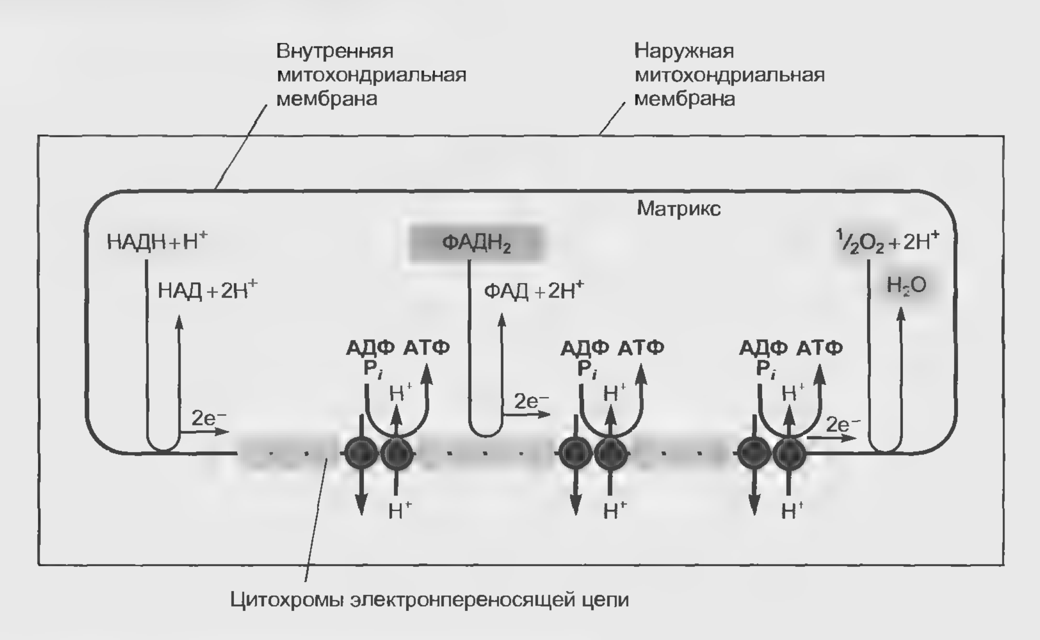


Рис. 3.23. АТФ образуется во время окислительного фосфорилирования благодаря потоку ионов водорода через внутреннюю мембрану митохондрий. На каждую пару электронов, проходящих по электрон-переносящей цепи, образуются две или три молекулы АТФ в зависмости от точки, в которой определенный кофермент входит в электронпереносящую цепь

Повторим, что бóльшая часть АТФ, образуемой в организме, синтезируется во время окислительного фосфорилирования в результате преобразования атомов водорода, источником которых является, главным образом, цикл Кребса, обеспечивающий распад углеводов, жиров и белков. Таким образом, митохондрии, где происходит окислительное фосфорилирование и цикл Кребса, можно рассматривать как основной источник энергии клетки. Кроме того, как мы уже видели, в этих органеллах потребляется бóльшая часть вдыхаемого нами кислорода и образуется бóльшая часть углекислого газа, который мы выдыхаем.

Табл. 3.7 суммирует основные характеристики процесса окислительного фосфорилирования.

Активные формы кислорода

Как мы видели, образование АТФ в процессе окислительного фосфорилирования происходит в результате транспорта электронов и водородов к молекулярному кислороду. Во время этого процесса может быть сформировано несколько чрезвычайно реакционноспособных переходных производных кислорода — **перекись водорода** и свободные радикалы – **супероксид-анион и гидроксильный радикал**:

$$O_2 \xrightarrow{e} \cdot O_2^- \xrightarrow[2H^+]{e} H_2O_2 \xrightarrow{e}$$

Супероксид-анион; Перекись водорода

$$\xrightarrow{e^-} OH^- + OH\cdot \xrightarrow{e} 2OH \xrightarrow[2H^+]{} 2H_2O$$

Гидроксильный радикал

Хотя большая часть электронов, переносимых по электрон-переносящей цепи, обеспечивает образование воды, небольшое их количество может взаимодействовать с кислородом, создавая активные формы кис-

Таблица 3.7

Характеристика окислительного фосфорилирования

Входящие субстраты	Атомы водорода, полученные от НАДН + Н⁺ и ФАДН₂, образованных: 1) в процессе гликолиза; 2) цикле Кребса во время распада пирувата и аминокислот; 3) во время распада жирных кислот. Молекулярный кислород
Локализация ферментов	Внутренняя мембрана митохондрий
Образование АТФ	Три молекулы АТФ на каждую молекулу НАДН + Н⁺ Две молекулы АТФ на каждую молекулу ФАДН₂
Конечный продукт	H_2O — одна молекула на каждую пару водородов, входящих в цепь
Суммарная реакция	$\frac{1}{4}O_2$ + НАДН + Н⁺ + 3АДФ + 3Р, → H_2O + НАД⁺ + 3АТФ

лорода. Они могут реагировать с белками, мембранными фосфолипидами, нуклеиновыми кислотами, вызывая их повреждение, которое может повлечь за собой процессы старения и реакции воспаления, повреждающие ткани. Некоторые клетки используют эти реакционноспособные молекулы для уничтожения бактерий.

Реакционноспособные формы кислорода образуются и при действии на кислород ионизирующей радиации, а также благодаря его взаимодействию с тяжелыми металлами, такими как железо. Клетки обладают несколькими ферментативными механизмами, позволяющими удалять эти реакционноспособные формы кислорода, что обеспечивает защиту клеток от повреждения.

3.3.2. Метаболизм углеводов, жиров и белков

Описав три пути, благодаря которым энергия трансформируется в АТФ, мы теперь рассмотрим, как каждая из трех классов молекул «топлива» — углеводы, жиры и белки — входит в метаболические пути, обеспечивающие генерацию АТФ. Мы рассмотрим синтез этих топливных молекул и пути их превращения, а также контроль за превращением одного класса этих соединений в другой. Такие анаболические пути используются также для синтеза молекул, функции которых не связаны с запасанием и освобождением энергии. Например, при наличии нескольких дополнительных ферментов пути для синтеза жиров используются и для синтеза фосфолипидов, являющихся структурным компонентом мембран.

Метаболизм углеводов

Катаболизм углеводов

В предыдущих подразделах мы описали основные пути катаболизма углеводов: распад глюкозы по гликолитическому пути до пирувата или лактата и превращение пирувата в двуокись углерода и воду с использованием цикла Кребса и окислительного фосфорилирования.

Количество энергии, освобождаемой при превращении глюкозы в двуокись углерода и воду, составляет 686 ккал/моль глюкозы:

$$C_6H_{12}O_6 + 6H_2O \rightarrow 6H_2O + 6CO_2 + 686 \text{ ккал/моль}$$

Как отмечалось ранее, около 40 % этой энергии переносится на АТФ. Рис. 3.24 иллюстрирует, в каких точках образуется АТФ при катаболизме глюкозы. Как мы видели, на субстратном уровне во время гликолиза в сумме образуются две молекулы АТФ, еще две формируются во время цикла Кребса из ГТФ, по одной на каждую молекулу пирувата, входящую в цикл. Основная часть молекул АТФ, возникающих при катаболизме глюкозы (34 моль/моль глюкозы) синтезируется во время окислительного фосфорилирования за счет водородов, образующихся на различных стадиях распада глюкозы.

Напомним, что в отсутствие кислорода при превращении глюкозы в лактат может быть образовано только две молекулы АТФ. Это обеспечивает использование только 2 % всей энергии, запасенной в глюкозе. Таким образом, эволюция аэробного метаболизма существенно увеличила количество энергии, доступной

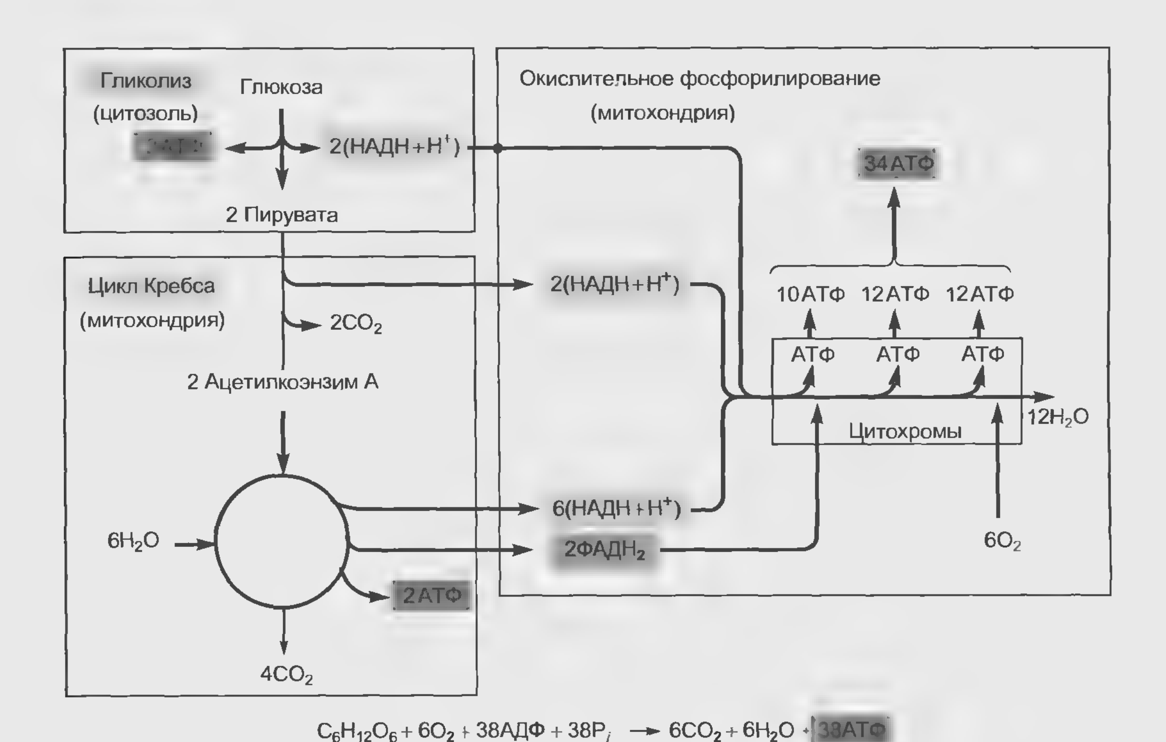


Рис. 3.24. Пути аэробного катаболизма глюкозы и их связь с образованием АТФ

клетке вследствие катаболизма глюкозы. Например, если мышца во время сокращения потребляет 38 молекул АТФ, это количество может быть получено благодаря распаду одной молекулы глюкозы в присутствии кислорода или 19 молекул глюкозы в анаэробных условиях.

Однако важно отметить, что хотя в анаэробных условиях образуются только две молекулы АТФ на молекулу глюкозы, благодаря гликолитическому пути могут быть получены значительные количества АТФ, если в лактат превратится большое количество глюкозы. Такая утилизация энергии, имеющейся в топливе, неэффективна, однако это позволяет продолжать производить АТФ в таких анаэробных условиях, какие наблюдаются в мышце при интенсивной физической нагрузке.

Запасание гликогена

Небольшие количества глюкозы в организме могут быть запасены для ее использования в случае, когда она не всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта. Глюкоза запасается в виде полисахарида гликогена главным образом в скелетных мышцах и печени.

Гликоген синтезируется из глюкозы метаболическим путем, представленным на рис. 3.25. Ферменты его синтеза и распада локализованы в цитозоле. Первая стадия синтеза гликогена – это перенос фосфата от АТФ к глюкозе с образованием глюкозо-6-фосфата, т. е. то же самое, что и первая стадия гликолиза. Таким образом, глюкозо-6-фосфат может быть разрушен до пирувата или использоваться для образования гликогена.

Заметим, что, как показано искривленными стрелками на рис. 3.25, для синтеза и распада гликогена используются различные ферменты. Существование двух путей, содержащих ферменты, являющиеся субъектами как аллостерической, так и ковалентной модуляции, обеспечивает механизм, регулирующий поток глюкозы по направлению к гликогену и от него. Когда в печени или мышцах есть избыток глюкозы, ферменты пути синтеза гликогена активируются с помощью химических сигналов, одновременно ингибируются ферменты, которые обеспечивают распад гликогена. Это сочетание воздействий приводит к запасанию глюкозы в виде гликогена.

Когда глюкозы недостаточно, наблюдается обратная комбинация стимуляции и ингибирования ферментов, вследствие чего гликоген распадается до глюкозо-6-фосфата. Превращение глюкозо-6-фосфата может пойти двумя путями: 1) в большинстве клеток, включая скелетную мышцу, он входит в гликолиз, где распадается, обеспечивая энергию для синтеза АТФ; 2) в печени (и клетках почек) глюкозо-6-фосфат может превращаться в свободную глюкозу за счет удаления фосфатной группы, после чего та может выйти из клетки и попасть в кровь для использования в качестве топлива другими клетками.

Синтез глюкозы

Помимо того, что глюкоза может образовываться в печени вследствие распада гликогена, она может синтезироваться в печени и почках из интермедиатов, возникающих при катаболизме глицерина и некоторых аминокислот. Этот процесс образования новых молекул глюкозы известен как глюконеогенез. Основной субстрат глюконеогенеза – пируват, создающийся из лактата и нескольких аминокислот во время распада белков. Кроме того, как мы увидим, глицерин, образующийся при гидролизе триацилглицеридов, может быть превращен в глюкозу с помощью метаболического пути, в котором пируват отсутствует.

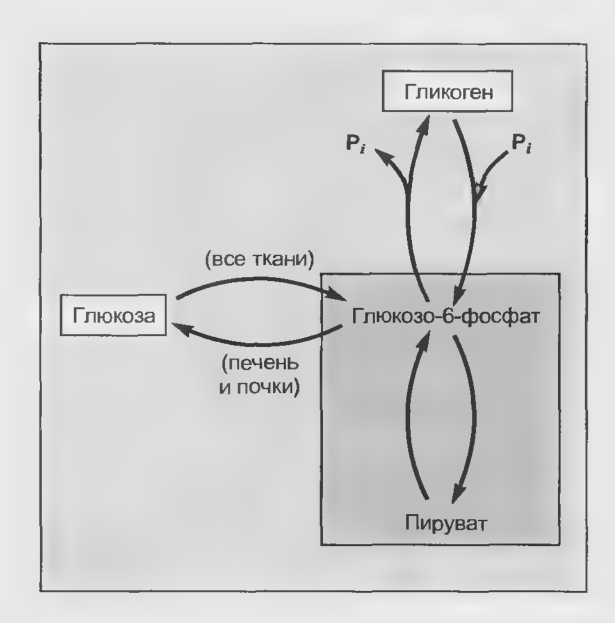


Рис. 3.25. Пути синтеза и распада гликогена. Каждая искривленная стрелка показывает одну или более необратимых реакций, для проведения которых необходимы различные ферменты, катализирующие реакцию в прямом и обратном направлениях

В глюконеогенезе, протекающем в печени и почках (рис. 3.26), используются многие, но не все ферменты гликолиза, поскольку большая часть реакций гликолиза обратима. Однако реакции 1, 3 и 10 (см. рис. 3.19) необратимы, в связи с чем для образования глюкозы из пирувата необходимо использовать дополнительные ферменты. Пируват превращается в фосфоэнолпируват благодаря серии реакций, протекающих в митохондриях, в которых к пирувату добавляется CO_2 с образованием оксалоацетата, четырехуглеродного интермедиата цикла Кребса. (В дополнение к тому, что эта реакция (уравнение 3.4) является важной промежуточной стадией глюконеогенеза, она, как говорилось выше, обеспечивает также замещение интермедиатов цикла Кребса.) Дополнительная серия реакций приводит к переносу из митохондрий в цитозоль четырехуглеродного интермедиата, возникающего из оксалоацетата, и его превращению в фосфоэнолпируват в цитозоле. Повышение концентраций фосфоэнолпирувата приводит к обращению стадий гликолитического пути до реакции 3, в которой для превращения фруктозо-1,6-бисфосфата во фруктозо-6-фосфат необходим иной фермент, нежели тот, что используется в гликолизе. Далее от этой точки реакции также обратимы, в результате чего образуется глюкозо-6-фосфат, который может быть превращен в глюкозу

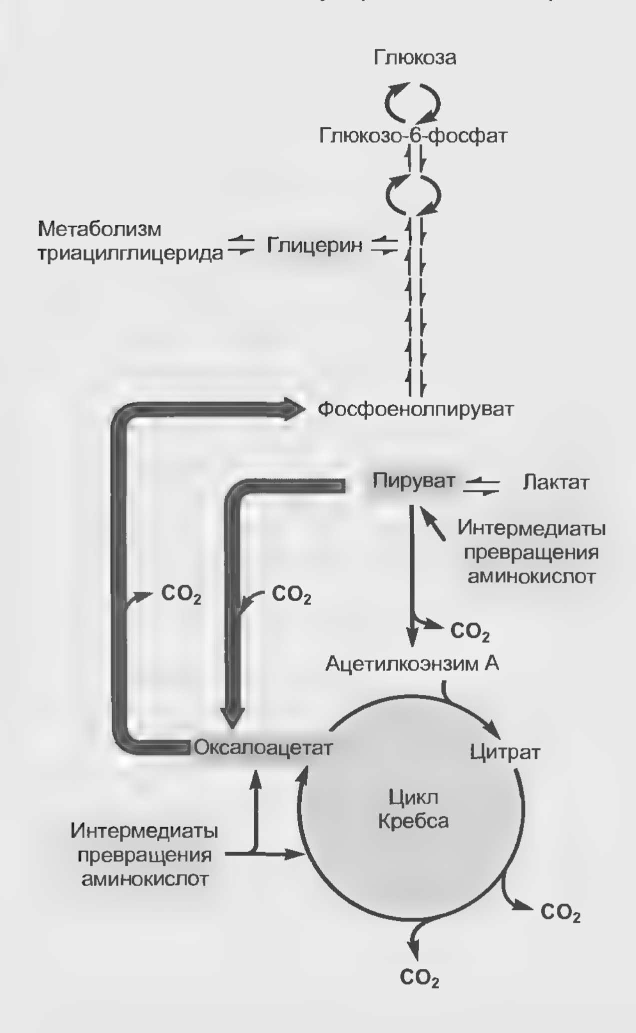


Рис. 3.26. Глюконеогенез — путь, благодаря которому пируват, лактат, глицерин и различные аминокислоты могут быть превращены в печени в глюкозу. Отмечены места, где каждый из предшественников, поставляемых кровью, входит в путь

в печени и почках или запасен в виде гликогена. Поскольку во время гликолитического превращения глюкозы в пируват энергия освобождается в виде тепла и синтезированной АТФ, для обращения этого пути необходима добавочная энергия. Суммарно на молекулу образованной глюкозы в реакциях глюконеогенеза потребляется шесть молекул АТФ.

В гликолизе и глюконеогенезе используется много одних и тех же ферментов. Поэтому возникает вопрос: что же контролирует направление реакций по этому пути? Какие условия определяют, распадается ли глюкоза до пирувата или пируват превращается в глюкозу? Ответ заключается в том, каковы концентрации глюкозы и пирувата в клетке, а также в регуляции активности ферментов, вовлеченных в необратимые стадии пути: этот контроль осуществляется через различные гормоны, изменяющие концентрации и активности этих ключевых ферментов.

Метаболизм жиров

Катаболизм жиров

Триацилглицерид (жир) состоит из трех жирных кислот, связанных с глицерином. Жиры составляют основную часть (около 80 %) энергии, запасаемой в организме (табл. 3.8). В условиях покоя приблизительно половина энергии, используемой в таких тканях, как мышцы, печень и почки, появляется благодаря катаболизму жирных кислот.

Хотя бóльшая часть клеток запасает небольшое количество жиров, значительная их часть находится в специализированных клетках, называемых **адипоцитами**. Почти вся цитоплазма этих клеток заполнена одной большой жировой каплей. Кластеры адипоцитов образуют **жировую ткань**, которая в основном находится под кожей. Функция адипоцитов — обеспечение синтеза и запасание триацилглицеридов в то время, когда потребляется пища. Когда пища не всасывается из кишечного тракта, адипоциты освобождают жирные кислоты и глицерин в кровь для того, чтобы они поглощались и использовались другими клетками для обеспечения образования АТФ. Здесь мы отметим метаболические пути, благодаря которым жирные кислоты катаболизируются большинством клеток для обеспечения синтеза АТФ, а также пути для синтеза жирных кислот из других молекул топлива.

Рис. 3.27 показывает пути катаболизма жирных кислот, обеспечивающихся ферментами, представленными в матриксе митохондрий. Распад жирных кислот инициируется связыванием молекулы коэнзима А с карбоксильной группой жирной кислоты. Эта начальная стадия сопровождается распадом АТФ до АМФ и двух молекул P_i.

Затем коэнзим А-производные жирных кислот проходят через серию реакций, называемых **бета-окислением**. При этом молекула ацетилкоэнзима А расщепляется с удалением конца жирной кислоты и переносом двух пар атомов водорода на коферменты (одна пара переносится на ФАД, а другая — на НАД$^+$). Затем ато-

Таблица 3.8

Содержание топливных молекул у человека весом 70 кг

	Общее содержание, кг	Содержание энергии, ккал/кг	Общее количество энергии, ккал	%
Триацилглицериды	15,6	9	140000	78
Белки	9,5	4	38000	21
Углеводы	0,5	4	2000	1

$CH_3-(CH_2)_{14}-CH_2-CH_2-COOH$

C_{18} Жирная кислота

АТФ
KoA SH
АМФ + $2P_i$
H_2O
$CH_3-(CH_2)_{14}-CH_2\ CH_2-C(=O)\ S-KoA$
ФАД
$ФАДН_2$
H_2O
$НАД^+$
$НАДН+H^+$
$CH_3-(CH_2)_{14}-C(=O)-CH_2-C(=O)-S-KoA$
KoA-SH
$CH_3-(CH_2)_{14}-C(=O)-S\ KoA\ +\ CH_3-C(=O)\ S-KoA$
АцетилКоА
O_2
Цикл Кребса
Кофермент — 2H
Окислительное фосфорилирование
H_2O
CO_2
9АТФ
139АТФ

Рис. 3.27. Путь катаболизма жирных кислот, который происходит в митохондриях. Энергия, эквивалентная двум молекулам АТФ, потребляется в начале пути

мы водорода от коферментов передаются в путь окислительного фосфорилирования, где происходит образование АТФ.

Когда ацетилкоэнзим А отщепляется от остатка жирной кислоты, добавляется другая молекула коэнзима А (для этой стадии АТФ не нужен), и последовательность реакций повторяется. Каждое прохождение через эту последовательность приводит к укорочению цепи жирной кислоты на два атома углерода до тех пор, пока все они не будут перенесены на молекулы коэнзима А. Как мы видели, эти молекулы входят затем в цикл Кребса и через него и окислительное фосфорилирование распадаются до CO_2 и АТФ.

Как много АТФ образуется в результате общего катаболизма жирных кислот? Большая часть жирных кислот организма содержит от 14 до 22 атомов углерода (чаще всего 16 и 18). Катаболизм одной 18-углеродной насыщенной жирной кислоты дает 146 молекул АТФ. Как мы видели, катаболизм одной молекулы глюкозы дает 38 молекул АТФ. Принимая во внимание различия в молекулярном весе жирной кислоты и глюкозы, количество АТФ, образованной из 1 г жира, примерно в 2,5 раза больше, чем производимое при катаболизме 1 г углеводов. Если бы средний организм, потребляющий энергию, запасал топливо в виде углеводов, а не жиров, вес тела был бы в среднем на 30 % больше при запасе того же количества энергии. Кроме того, организм должен был бы потреблять больше энергии для перемещения этой дополнительной массы. Таким образом, основной шаг на пути экономии топлива происходит, когда животные приобретают в процессе эволюции способность запасать топливо в виде жира. Растения, напротив, запасают почти все свое топливо в качестве углеводов.

Синтез жиров

Синтез жирных кислот происходит в реакциях, которые являются почти полным обращением процесса их деградации. Однако ферменты синтеза располагаются в цитозоле, в то время как ферменты, катализирующие распад жирных кислот, — в митохондриях. Синтез жирных кислот начинается с цитоплазматического ацетилкоэнзима А, который переносит ацетильную группу на другую молекулу ацетилкоэнзима А, образуя четырехуглеродную цепь. За счет повторения этого процесса в длинноцепочечные жирные кислоты одномоментно встраиваются два атома углерода, таким образом, все жирные кислоты, синтезированные

в организме, содержат четное количество атомов углерода.

Когда жирная кислота образована, за счет связывания жирной кислоты с каждой из трех гидроксильных групп глицерина может быть синтезирован триацилглицерид. Более специфично этот процесс происходит за счет взаимодействия жирных кислот с фосфорилированной формой глицерина, **α-глицерофосфатом**. Синтез триацилглицерина проводится ферментами, ассоциированными с мембранами гладкого эндоплазматического ретикулума.

Сравним молекулы, образуемые вследствие катаболизма глюкозы, с теми, что необходимы для синтеза жирных кислот и α-глицерофосфата. Во-первых, ацетилкоэнзим А, молекула, с которой начинается синтез жирных кислот, может быть образована из пирувата, конечного продукта гликолиза. Во-вторых, другие ингредиенты: коферменты, связывающие водород, и АТФ, синтезируются во время катаболизма углеводов. В-третьих, α-глицерофосфат может быть образован из интермедиатов метаболизма глюкозы. Неудивительно, что бóльшая часть углеводов пищи превращается в жир и запасается в жировой ткани вскоре после всасывания в желудочно-кишечном тракте. По закону действия масс за счет увеличения концентрации интермедиатов глюкозы и благодаря специфической гормональной регуляции ключевых ферментов происходит ускорение этого превращения.

Важно отметить, что жирные кислоты или, что более точно, ацетилкоэнзим А, возникающий в результате их распада, не могут быть использованы для синтеза новых молекул глюкозы. Причины этого можно понять при рассмотрении путей ее синтеза (см. рис. 3.26). Во-первых, поскольку реакция, в которой пируват превращается в ацетилкоэнзим А и двуокись углерода, является необратимой, ацетилкоэнзим А не может быть превращен в пируват, который приводит к образованию глюкозы. Во-вторых, эквивалент двух атомов углерода в ацетилкоэнзиме А превращается в две молекулы двуокиси углерода во время их прохождения через цикл Кребса. Это происходит еще до появления в нем оксалоацетата, другой точки, с которой может начинаться синтез глюкозы, и, следовательно, этот путь не может быть использован для синтеза значительных количеств оксалоацетата.

Таким образом, глюкозу можно легко превратить в жир, но жирные кислоты, входящие в его состав, не могут быть превращены в глюкозу. Однако трехуглеродный остов глицерина, являющегося составной частью жира, может превращаться в интермедиаты глюконеогенеза и, как это отмечалось ранее, увеличивать уровень глюкозы.

Метаболизм белков и аминокислот

В отличие от сложностей, которые наблюдаются при синтезе белка, при катаболизме белков необходимо лишь несколько ферментов, называемых протеазами, для того чтобы разрушить пептидную связь между аминокислотами. Некоторые из этих ферментов отщепляют по одной аминокислоте на конце полипептидной цепи, в то время как другие расщепляют пептидные связи между специфическими аминокислотами внутри цепи, образуя пептиды, а не свободные аминокислоты.

Аминокислоты могут катаболизироваться, обеспечивая энергию для синтеза АТФ, они могут также образовывать интермедиаты, используемые для синтеза ряда молекул, иных, чем белки. Поскольку в организмах представлено 20 различных аминокислот, может образовываться большое количество интермедиатов и существует множество путей для их преобразования. Несколько основных типов реакций, общих для большей части этих путей, могут дать представление о катаболизме аминокислот.

В отличие от углеводов и жиров аминокислоты, помимо атомов углерода, водорода и кислорода, содержат атомы азота (в составе аминогруппы). Как только содержащая азот аминогруппа удаляется, остающаяся часть большинства аминокислот может быть метаболизирована до интермедиатов, способных входить в гликолиз или цикл Кребса.

Два типа реакций, в которых происходит удаление аминогрупп, представлено на рис. 3.28. В первой ре-

Окислительное дезаминирование

R—CH(NH)—COOH + H_2O + Кофермент ⟶ R—C(=O)—COOH + NH_3 + Кофермент — 2H

Аминокислота; Кетокислота; Аммиак

Трансаминирование

R_1—CH(NH_2)—COOH + R_2 + R_2—C(=O)—COOH ⇄ R_1—C(=O)—COOH + R_2 —CH(NH_2)—COOH

Аминокислота 1; Кетокислота 2; Кетокислота 1; Аминокислота 2

Рис. 3.28. Окислительное дезаминирование и трансаминирование аминокислот

акции, **окислительном дезаминировании**, аминогруппа образует молекулу аммиака (NH_3) и заменяется атомом кислорода, источником которого является молекула воды. В результате образуется **кетокислота** - название скорее категории молекул, а не специфической молекулы. Второй способ удаления аминогруппы – **трансаминирование**: в этой реакции аминогруппа переносится от аминокислоты к кетокислоте. Отметим, что кетокислота, к которой переносится аминогруппа, становится аминокислотой. Азот, происходящий из аминогрупп, может быть также использован клетками для синтеза других важных содержащих азот молекул, таких как пуриновые и пиримидиновые основания, входящие в состав нуклеиновых кислот.

Рис. 3.29 иллюстрирует окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты, являющейся аминокислотой, и трансаминирование аминокислоты аланин. Заметим, что образуемые кетокислоты являются интермедиатами в цикле Кребса (α-кетоглутаровая) или гликолизе (пировиноградная). После образования соответствующая кетокислота может метаболизироваться, образуя двуокись углерода и АТФ, или быть использована в качестве интермедиата в синтетическом пути, приводящем к образованию глюкозы. Третья возможность — после превращения в ацетилкоэнзим А через пировиноградную кислоту она может использоваться для синтеза жирных кислот. Таким образом, аминокислоты могут быть источником энергии, а некоторые из них — превращаться в углеводы и жиры.

Как мы видели, окислительное дезаминирование аминокислоты дает аммиак. Это вещество, высокотоксичное для клеток. Если аммиаку позволить аккумулироваться, он легко проникает через клеточные мембраны и выходит в кровь, переносящую его к печени (рис. 3.30). Печень содержит ферменты, которые могут связывать две молекулы аммиака с двуокисью углерода с образованием мочевины. Относительно нетоксичная мочевина является основным содержащим азот продуктом катаболизма белков. Она выходит в кровь из печени и выводится почками в мочу. Две из 20 аминокислот содержат также атом серы, который может быть превращен в сульфат SO_4, экскретирующийся с мочой.

Мы в основных чертах обсудили *катаболизм* белков, а теперь вернемся к синтезу аминокислот. Две кетокислоты: пировиноградная и α-кетоглутаровая -- могут образовываться при распаде глюкозы и затем трансаминироваться, как описывалось выше, превращаясь в аминокислоты глутамат и аланин. Таким образом, глюкоза используется для синтеза определенных аминокислот, поскольку другие аминокислоты, содержащиеся в пищевых продуктах, поставляют аминогруппы

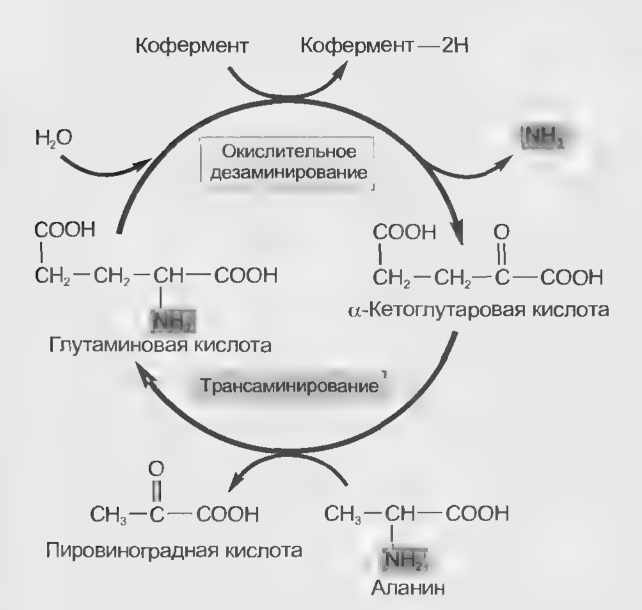


Рис. 3.29. Окислительное дезаминирование и трансаминирование аминокислот глутаминовой кислоты и аланина приводит к образованию кетокислот, которые могут входить в пути превращения углеводов

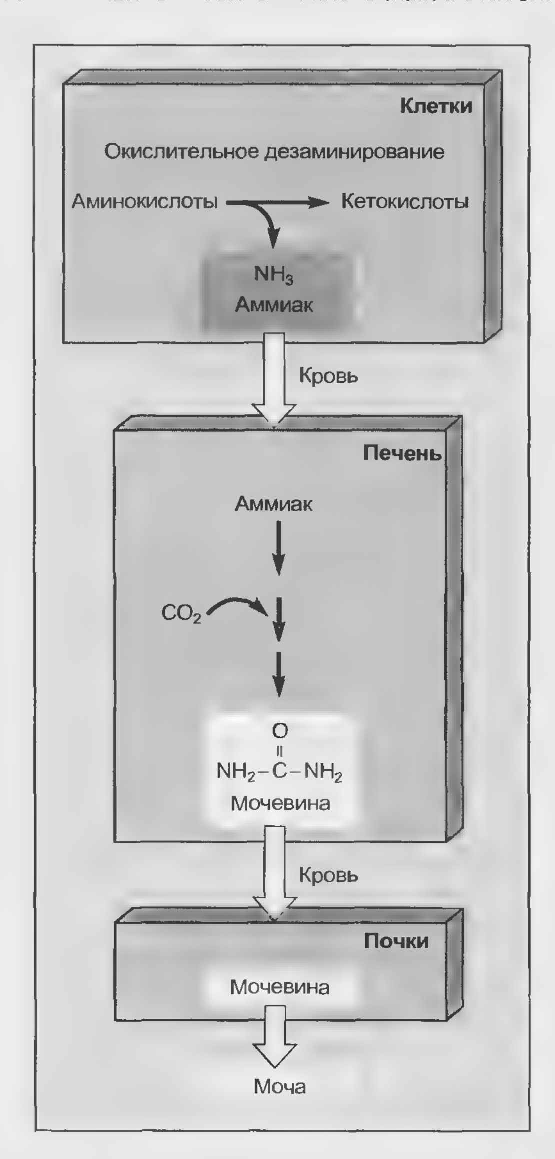


Рис. 3.30. Образование и экскреция мочевины, основного продукта катаболизма белков

для трансаминирования. Однако лишь 11 из 20 аминокислот могут образовываться благодаря этому процессу, поскольку 9 специфических кетокислот синтезируются из других интермедиатов. Аминокислоты, соответствующие этим кетокислотам, организм должен получать из пищи, которую мы потребляем. Они называются **незаменимыми аминокислотами**.

Рис. 3.31 суммирует многочисленные пути превращения аминокислот в организме. Все свободные аминокислоты поступают в организм из следующих источников: 1) белки пищи, распадающиеся до аминокислот при переваривании в желудочно-кишечном тракте; 2) в результате синтеза аминокислот из кетокислот, появляющихся при распаде углеводов и жиров; 3) в результате постоянного распада белков самого организма. Все эти три источника аминокислот дают материал для ресинтеза белков и синтеза многочисленных производных аминокислот, а также используются для превращения в углеводы и жиры. Очень небольшое количество аминокислот и белка уходит из организма с мочой, через кожу, волосы, ногти, а у женщин — с менструальной жидкостью. Максимальные потери аминокислот связаны не с их экскрецией, а с дезаминированием, максимальной потерей атомов азота в виде мочевины, удаляемой с мочой. Термины **«отрицательный»** и **«положительный баланс азота»** относятся к тому, наблюдается ли суммарная потеря или, соответственно, приобретение аминокислот организмом в течение любого периода времени.

Если в диете отсутствует любая из незаменимых аминокислот, это всегда приводит к отрицательному балансу азота, т.е. к большим потерям аминокислот. Белки, нуждающиеся в отсутствующих незаменимых аминокислотах, не синтезируются, а другие аминокислоты, которые должны быть включены в эти белки, метаболизируются. Это объясняет, почему требования по отношению к содержанию белка в диете не могут быть сформулированы без информации о составе потребляемого белка. Белки классифицируются в зависимости от того, как близка доля незаменимых аминокислот в них к их доле в белках данного организма. Белки наиболее высокого качества присутствуют в животных продуктах, в то время как качество большей части растительных – относительно низкое. Тем не менее вполне возможно получить адекватные количества всех аминокислот исключительно из смеси растительных белков.

Резюме по метаболизму молекул топлива

Обсудив метаболизм трех основных классов органических молекул, мы можем теперь коротко рассмотреть, как метаболизм каждого из классов этих соединений соотносится с метаболизмом других классов и с процессом синтеза АТФ. Рис. 3.32, являющийся развернутой версией рис. 3.18, иллюстрирует основные пути превращений, которые мы обсуждали, и соотношения между общими интермедиатами. Все три класса молекул могут входить в цикл Кребса через одни и те же интермедиаты и, таким образом, быть использованы как источник энергии для синтеза АТФ. Глюкоза может превращаться в жир и с использованием общих интермедиатов, таких как пируват, оксалоацетат и ацетилкоэнзим А, в некоторые аминокислоты. Подобным же образом некоторые аминокислоты превращаются в глюкозу и жиры. Жирные кислоты не превращаются в глюкозу из-за необратимости реакции превращения пирувата в ацетилкоэнзим А, но глицериновая часть молекулы триацилглицерида может превращаться в глюкозу. Они используются для синтеза кетокислот, необходимых для образования определенных аминокислот. Таким образом, метаболизм является интегрированным процессом, в котором, если необходимо, для производства энергии применяются все классы молекул и в котором каждый класс молекул предоставляет исходный материал для синтеза большей части, но не всех членов других классов молекул.

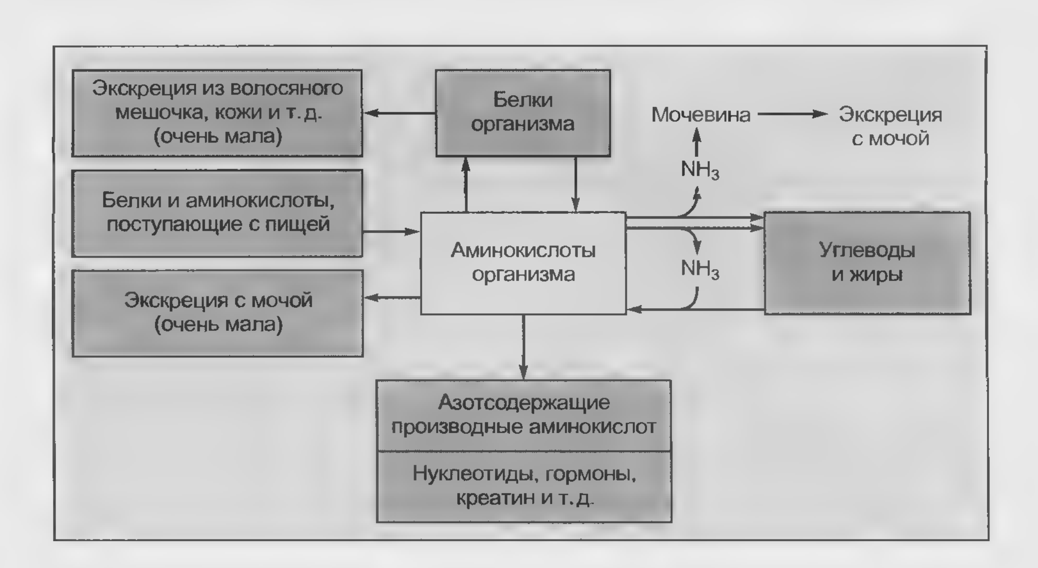


Рис. 3.31. Пути метаболизма аминокислот

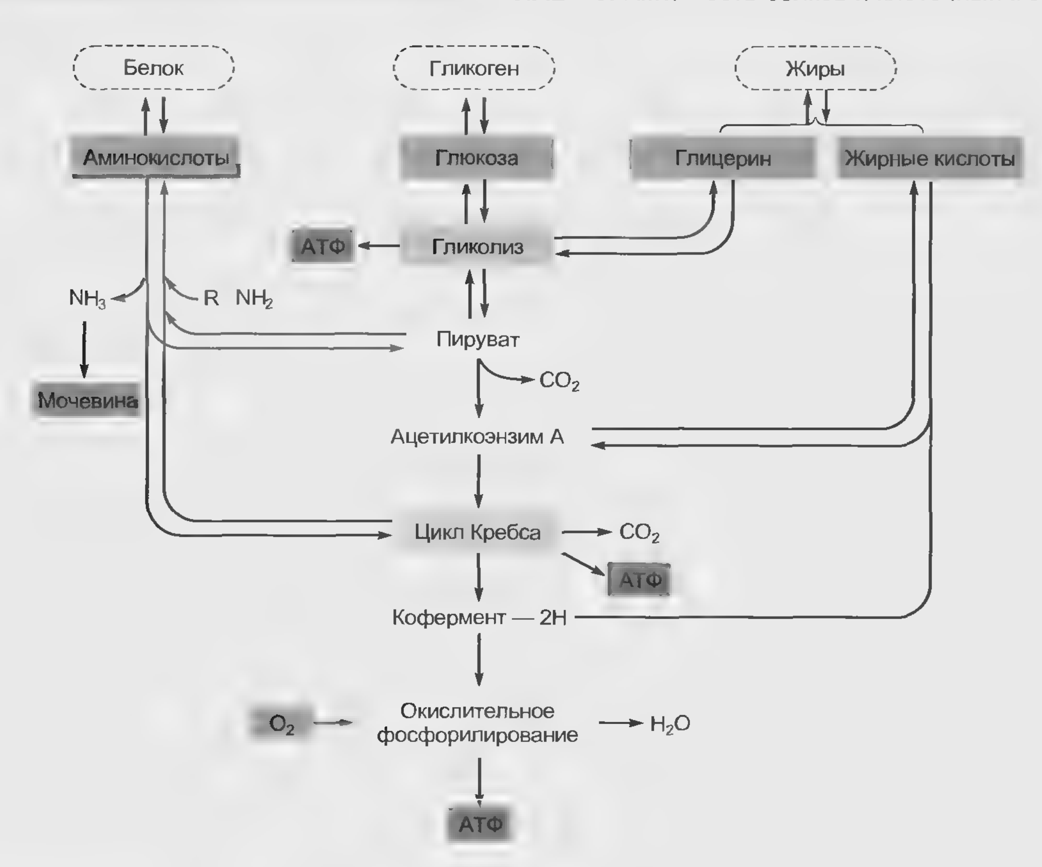


Рис. 3.32. Взаимосвязь между путями метаболизма углеводов, жиров и белков

3.3.3. Незаменимые компоненты диеты

Около 50 веществ, необходимых для нормального или оптимального функционирования организма, не синтезируются в организме или синтезируются со скоростью, недостаточной для поддержания нужного соотношения между синтезом и распадом или выведением. Такие вещества называют **незаменимыми компонентами диеты** (табл. 3.9). Поскольку они выводятся из организма с определенной конечной скоростью, то должны постоянно поступать с пищей.

Нужно подчеркнуть, что термин «незаменимые компоненты диеты» применяется к веществам, которые удовлетворяют двум критериям: 1) они должны быть существенны для обеспечения здоровья; 2) они не должны синтезироваться организмом в адекватных количествах. Таким образом, хотя глюкоза и существенна для нормального метаболизма, ее нельзя отнести к незаменимым компонентам диеты, поскольку организм в норме может синтезировать всю нужную ему глюкозу, например, из аминокислот. Более того, количество незаменимого компонента диеты, которое должно быть в ней представлено для обеспечения нормального состояния здоровья, не служит критерием для определения того, является ли вещество незаменимым. Например, суточная потребность организма в воде составляет 1500 г, аминокислоты метионина — 2 г, а витамина тиамина — только 1 мг.

Вода — незаменимый компонент диеты, поскольку выводится из организма с мочой, через кожу и дыхательные пути в количестве большем, чем синтезируется в организме. (Напомним, что вода образуется как конечный продукт окислительного фосфорилирования, а также в некоторых других метаболических реакциях.) Для поддержания баланса воды существенно важно ее потребление.

Минеральные элементы представляют собой пример веществ, которые не могут быть синтезированы или разрушены, но постоянно выводятся из организма с мочой, фекалиями и различными секретами. Ясно, что основные минералы должны находиться в диете в значительных количествах, в то время как редкие элементы нужны в небольших.

Мы уже отметили, что 9 из 20 аминокислот являются незаменимыми. Две жирные кислоты, линолевая и линоленовая, содержащие несколько двойных связей и играющие важную роль в системе химических мессенджеров, также относятся к незаменимым компонентам диеты. Еще три незаменимых компонента — инозит, холин и карнитин. Они также попадают в категорию незаменимых соединений. И, наконец, особое внимание привлекает класс незаменимых компонентов диеты — витаминов.

Витамины

Витамины — это группа из 14 органических незаменимых компонентов диеты, которые нужны организму в небольших количествах. Поскольку точная химическая структура первых обнаруженных витаминов была неизвестна, для их обозначения использовали просто

Таблица 3.9

Незаменимые компоненты диеты

Вода	
Минеральные элементы	
7 основных минеральных элементов	
13 редких элементов	
Незаменимые аминокислоты	
Изолейцин	
Лейцин	
Лизин	
Метионин	
Фенилаланин	
Треонин	
Триптофан	
Тирозин	
Валин	
Незаменимые жирные кислоты	
Линолевая кислота	
Линоленовая кислота	
Витамины	
Водорастворимые	
B_1: тиамин	Комплекс витаминов В
B_2: рибофлавин	Комплекс витаминов В
B_6: пиридоксин	Комплекс витаминов В
B_{12}: цианкобаламин	Комплекс витаминов В
Ниацин (никотиновая кислота)	Комплекс витаминов В
Пантотеновая кислота	Комплекс витаминов В
Фолевая кислота	Комплекс витаминов В
Биотин	Комплекс витаминов В
Липоевая кислота	
Витамин С	
Жирорастворимые	
Витамин А	
Витамин D	
Витамин Е	
Витамин К	
Другие незаменимые компоненты диеты	
Инозит	
Холин	
Карнитин	

буквы алфавита. Позднее оказалось, что витамин В состоит из восьми соединений — комплекса витамина В. Растения и бактерии содержат ферменты, необходимые для синтеза витаминов, которые мы получаем, поедая растения или мясо животных, которые питаются растениями.

Витамины как класс не имеют общей химической структуры, но их можно разделить на **водорастворимые** и **жирорастворимые**. Водорастворимые витамины образуют часть коферментов, таких как НАД$^+$, ФАД и коэнзим А. Жирорастворимые витамины (А, D, Е и К) в основном не функционируют в качестве коферментов. Например, витамин А (ретинол) используется для образования светочувствительного пигмента глаз, и его отсутствие приводит к нарушению сумеречного зрения.

Катаболизм витаминов не обеспечивает организм химической энергией, хотя некоторые из них в качестве коферментов участвуют в химических реакциях, которые обеспечивают освобождение энергии из других молекул. Увеличение количества витаминов в диете выше определенного минимума необязательно увеличивает активность тех ферментов, где витамины функционируют в качестве коферментов. Лишь малые количества коферментов участвуют в химических реакциях, для которых они необходимы, и увеличение концентрации выше этого уровня не повышает скорость реакции.

Судьба больших количеств потребленных витаминов варьируется в зависимости от того, является ли витамин водо- или жирорастворимым. По мере увеличения в диете количества водорастворимых витаминов, увеличивается их количество, выводимое с мочой, таким образом, аккумуляция этих витаминов в организме ограничена. С другой стороны, жирорастворимые витамины могут аккумулироваться в организме, поскольку они плохо выводятся через почки и растворяются в жире, запасаемом в жировой ткани. Потребление больших количеств жирорастворимых витаминов может вызвать токсические эффекты.

К настоящему времени проведено большое количество исследований относительно того, какие последствия для здоровья имеет потребление различных витаминов сверх нормы. Было сделано много заявлений относительно преимуществ практики использования витаминов в качестве лекарств, однако большая их часть остается безосновательной. С другой стороны, в настоящее время ясно, что потребление больших количеств определенных витаминов тем не менее обеспечивает улучшение состояния здоровья. Наиболее значимым является эффект потребления больших количеств витамина Е (400 международных единиц в день), что оказывает защитное действие при заболеваниях сердца и многих формах рака. Наиболее вероятное объяснение подобных эффектов заключается в том, что витамин Е является антиоксидантом, улавливающим токсичные свободные радикалы.

Резюме

Транспорт энергии в клетке

1. Конечным продуктом гликолиза в аэробных условиях являются АТФ и пируват, в то время как конечным продуктом этого процесса в анаэробных условиях — АТФ и лактат.

1.1. Углеводы — основные молекулы топлива, входящие в гликолиз; ферменты, обеспечивающие этот путь, локализованы в цитоплазме.

1.2. В анаэробных условиях атомы водорода переносятся на молекулу НАД$^+$, которая затем транспортирует их к пирувату, что приводит к образованию лактата, в результате чего регенерируется оригинальная молекула кофермента.

1.3. При аэробном гликолизе НАДН + Н$^+$ переносит атомы водорода к пути окислительного фосфорилирования.

1.4. Образование АТФ в гликолизе происходит путем субстратного фосфорилирования — процесс, в котором фосфатная группа переносится от фосфорилированного метаболического интермедиата непосредственно к АДФ.

2. Цикл Кребса, в котором ферменты располагаются в матриксе митохондрий, обеспечивает катаболизм молеку-

лярных фрагментов. Источником этих фрагментов являются молекулы топлива, в том числе двуокись углерода, атомы водорода и АТФ.

2.1. Ацетилкоэнзим А, ацетильная часть которого происходит из всех трех типов молекул топлива, является основным субстратом, входящим в цикл Кребса. Аминокислоты также могут входить в несколько точек цикла Кребса путем превращения в интермедиаты цикла.

2.2. Во время прохождения одного оборота цикла Кребса образуются две молекулы двуокиси углерода и четыре пары атомов водорода переносятся на коферменты. На уровне субстратного фосфорилирования образуется одна молекула ГТФ, которая может быть превращена в АТФ.

3. При окислительном фосфорилировании из АДФ и P_i образуется АТФ с использованием энергии, освобождающейся, когда молекулярный кислород соединяется с атомами водорода, образуя молекулы воды.

3.1. Ферменты окислительного фосфорилирования находятся во внутренней мембране митохондрий.

3.2. Атомы водорода, источником которых является гликолиз, цикл Кребса и распад жирных кислот, доставляются в основном в связанном с коферментами виде к электронпереносящей цепи, регенерирующей свободные от водорода коферменты НАД$^+$ и ФАД за счет переноса водородов к молекулярному кислороду с образованием воды.

3.3. Реакции, происходящие в электронпереносящей цепи, обеспечивают формирование градиента ионов водорода на внутренней мембране митохондрий. Поток ионов водорода в обратном направлении через мембрану (по градиенту концентраций – *прим. пер.*) дает энергию для синтеза АТФ.

3.4. Во время транспорта электронов по электронпереносящей цепи образуется небольшое количество реакционноспособных форм кислорода, которые могут повреждать белки, липиды и нуклеиновые кислоты.

Метаболизм углеводов, жиров и белков

1. Аэробный катаболизм углеводов в гликолитическом пути идет до пирувата, который входит в цикл Кребса и разрушается в нем до двуокиси углерода, и водородов, переносящихся на коферменты.

1.1. Примерно 40 % химической энергии в глюкозе в аэробных условиях может быть перенесено на АТФ, оставшаяся освобождается в виде тепла.

1.2. В аэробных условиях из одной молекулы глюкозы может быть образовано 38 молекул АТФ: 34 в процессе окислительного фосфорилирования, две – в гликолизе и две в цикле Кребса.

1.3. В анаэробных условиях в гликолизе из одной молекулы глюкозы образуются две молекулы АТФ.

2. Углеводы запасаются в виде гликогена, в основном в печени и скелетных мышцах.

2.1. Для синтеза и распада гликогена используются два различных фермента. Благодаря контролю за этими ферментами, обеспечивается регуляция потоков глюкозы к гликогену и от него.

2.2. В большинстве клеток при распаде гликогена образуется глюкозо-6-фосфат, который катаболизируется для обеспечения синтеза АТФ. В печени и почках глюкоза, образующаяся из гликогена, может освобождаться из клеток в кровь.

3. Глюкоза может быть синтезирована (глюконеогенез) из некоторых аминокислот, лактата и глицерина с использованием ферментов, катализирующих обратимые реакции гликолиза. Жирные кислоты не используются для синтеза глюкозы.

4. Жиры, запасаемые преимущественно в жировой ткани, обеспечивают около 80 % запасенной в организме энергии.

4.1. В матриксе митохондрий в процессе бета-окисления от жирных кислот отщепляется одновременно два атома углерода с образованием ацетилкоэнзима А и атомов водорода, которые связываются с коферментами.

4.2. Ацетильная часть ацетилкоэнзима А катаболизируется до двуокиси углерода в цикле Кребса. Атомы водорода, образующиеся в этом цикле, плюс атомы водорода, образующиеся во время бета-окисления, входят в путь окислительного фосфорилирования, обеспечивая синтез АТФ.

4.3. Количество АТФ, образуемое при катаболизме 1 г жира, примерно в 2,5 раза больше, чем образуемое из 1 г углеводов.

4.4. Жирные кислоты синтезируются из ацетилкоэнзима А с участием ферментов цитозоля и связываются с α-глицерофосфатом, который образуется из углеводов, формируя с участием ферментов, локализованных в гладком эндоплазматическом ретикулуме, триацилглицериды.

5. Белки расщепляются до свободных аминокислот с помощью протеаз.

5.1. Удаление от аминокислот аминогрупп приводит к образованию кетокислот, которые могут катаболизироваться через цикл Кребса, давая энергию для синтеза АТФ, или превращаться в глюкозу и жирные кислоты.

5.2. Аминогруппы удаляются путем: 1) окислительного дезаминирования, приводящего к появлению аммиака; 2) трансаминирования, в результате которого аминогруппа переносится на кетокислоту, образуя новую аминокислоту.

5.3. Аммиак, образованный при окислительном дезаминировании аминокислот, превращается в мочевину ферментами, находящимися в печени, а затем выводится с мочой, образующейся в почках.

6. Некоторые аминокислоты могут быть синтезированы из кетокислот, которые образуются из глюкозы, в то время как другие в организме не синтезируются и должны поставляться с пищей.

Незаменимые компоненты диеты

1. Приблизительно 50 % незаменимых компонентов пищи, перечисленных в табл. 3.9, необходимы для поддержания здоровья, но не синтезируются в адекватных количествах организмом, а должны быть представлены в пище.

2. Значительное потребление водорастворимых витаминов приводит к их быстрой экскреции с мочой, в то время как поглощение больших количеств жирорастворимых витаминов – к их аккумуляции в жировой ткани и может привести к отравлению.

Вопросы для повторения

1. Каковы конечные продукты гликолиза в аэробных и анаэробных условиях?

2. К какой молекуле переносятся атомы водорода молекулы НАД + Н$^+$ во время анаэробного гликолиза? Во время аэробного гликолиза?

3. Какие основные субстраты входят в цикл Креба и какие продукты в нем образуются?

4. Почему цикл Кребса функционирует только в аэробных условиях, хотя ни в одной из его реакций не используется молекулярный кислород?

5. Назовите молекулы, которые входят в окислительное фосфорилирование, и продукты, которые образуются в нем.

6. Где находятся ферменты цикла Кребса?

7. Сколько молекул АТФ образуется при распаде одной молекулы глюкозы в аэробных и анаэробных условиях?

8. Охарактеризуйте возникновение и эффекты активных форм кислорода.

9. Опишите пути, используемые в клетке для синтеза и распада гликогена.

10. Какие молекулы могут быть использованы для синтеза глюкозы?

11. Почему жирные кислоты не могут использоваться при синтезе глюкозы?

12. Опишите пути, используемые для катаболизма жирных кислот до двуокиси углерода.

13. Почему более эффективно запасать топливо в виде жира, а не гликогена?

14. Опишите процесс, благодаря которому глюкоза превращается в жир.

15. Охарактеризуйте два процесса, благодаря которым от аминокислот удаляются аминогруппы.

16. Во что могут превратиться кетокислоты?

17. Что является источником атомов азота в мочевине и в каком органе она образуется?

18. Почему вода рассматривается как незаменимый компонент диеты?

19. Каковы последствия потребления больших количеств жиро- и водорастворимых витаминов?

Общие вопросы

1. Большое количество химических мессенджеров, которые в норме регулируют секрецию в желудке, связываются с белками плазматической мембраны клеток, секретирующих кислоту. В результате связывания одних молекул секреция кислоты может увеличиться, в результате связывания других - снизиться. Каким путем может действовать на эти клетки лекарство, снижающее секрецию кислоты?

2. При одном типе диабета концентрация гормона инсулина в плазме крови находится в пределах нормы, однако ответ клеток, с которыми инсулин обычно связывается, снижен. Укажите причину происходящего на основании свойств связывающих участков.

3. Обеспечивая клетки этими соединениями и зная их влияние друг на друга, предскажите изменение в соединении H, которое будет происходить в результате увеличения соединения A, и диаграмму последовательности изменений.

Соединение A является модуляторной молекулой, которая аллостерически активирует белок B.

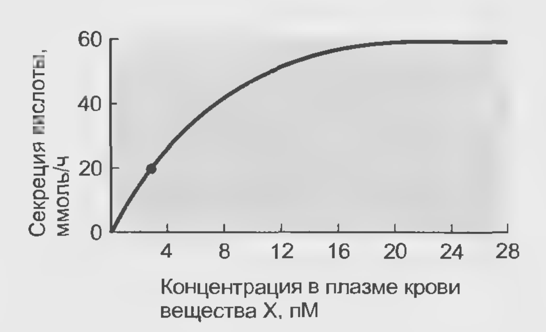
Белок B является ферментом протеинкиназой, которая активирует белок C.

Белок C является ферментом, превращающим субстрат D в продукт E.

Соединение E является модуляторной молекулой, которая аллостерически ингибирует белок F

Белок F является ферментом, превращающим субстрат G в продукт H.

4. На графике показана зависимость между количеством секретируемой кислоты от концентрации вещества X, которое стимулирует ее секрецию в желудке при связывании с мембранным белком.



При концентрации вещества X в плазме, равной 2 пМ, оно обеспечивает секрецию кислоты на уровне 20 ммоль/ч (точка на кривой).

Укажите два способа усиления секреции кислоты до 40 ммоль/ч с помощью вещества X.

Почему повышение концентрации вещества X от 18 до 28 пМ не дает увеличения секреции кислоты по сравнению с увеличением ее секреции при концентрации вещества X, равной 18 пМ?

5. Как будет изменена регуляция белка при мутации, ведущей к потери клеткой фосфопротеинфосфатазы?

6. Сколько энергии поглощается или выделяется при реакции, которая превращает реагенты A и B в продукты C и D, если калорийность (ккал/моль) этих веществ следующая: A – 55, B – 93, C – 62, D – 87? Обратима или нет эта реакция? Объясните.

7. Какова скорость образования в данном метаболическом пути конечного продукта E, если концентрация субстрата A насыщающая? На схеме приведены максимальные скорости (образование молекул продукта за секунду) отдельных этапов процесса.

$$A \xrightarrow{30} B \xrightarrow{5} C \xrightarrow{20} D \xrightarrow{40} E$$

8. Если повысить концентрацию кислорода в крови, омывающей мышцу, как это скажется на интенсивности образования в ней АТФ?

9. Какие молекулы могут использоваться при длительном голодании для синтеза глюкозы, когда она не поступает в организм с пищей?

10. Почему катаболизм жирных кислот протекает только в аэробных условиях?

11. Почему при некоторых болезнях печени повышается уровень аммиака в крови?



ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ И СИНТЕЗ БЕЛКА

ГЛАВА

Станет ли определенный организм человеком или мышью, голубые ли у него будут глаза или темные, белая кожа или черная — все это определяется типом белков, которые синтезирует организм. Более того, свойства мышечных клеток отличаются от свойств нервных и эпителиальных клеток, что также обусловлено типами белков, представленными в каждом виде клеток, и функциями, которые выполняют эти белки.

Информация, необходимая для синтеза клеточных белков, содержится в наследственном материале каждой клетки и закодирована в молекулах ДНК. Зная, что различные типы клеток синтезируют различные белки и что свойства этих белков закодированы в ДНК, можно прийти к заключению, что различные типы клеток содержат разные молекулы ДНК. Однако это не так. Все клетки организма, за исключением сперматозоидов и яйцеклеток, получают одинаковую генетическую информацию в момент, когда молекулы ДНК удваиваются и переходят в дочерние клетки в процессе клеточного деления. Таким образом, клетки различаются по структуре и функциям, потому что лишь часть генетической информации, общей для всех клеток, используется любой данной клеткой для синтеза белков.

В этой главе рассмотрены следующие вопросы: 1) как генетическая информация используется для синтеза белков; 2) некоторые из факторов, которые управляют селективной экспрессией генетической информации; 3) процесс, в результате которого молекулы ДНК удваиваются, и их генетическая информация переходит в дочерние клетки во время деления; 4) как изменение генетической информации — мутация — может привести к возникновению различных болезней, известных как наследственные заболевания и рак.

4.1. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Молекулы ДНК содержат информацию, необходимую для синтеза белков, закодированную в виде последовательности нуклеотидов. Последовательность нуклеотидов ДНК, содержащая информацию, которая определяет последовательность аминокислот одной полипептидной цепи, известна как **ген**. Таким образом, ген – это единица наследственной информации. Одна молекула ДНК содержит много генов.

Суммарная генетическая информация, кодируемая ДНК типичной клетки, известна как ее **геном**. Геном человека содержит 50000 – 100000 генов, это информация, необходимая для синтеза 50000 – 100000 белков. В настоящее время ученые всего мира сотрудничают в рамках проекта «Геном человека», чтобы определить нуклеотидную последовательность человеческого генома, для чего необходимо узнать положение примерно 3 млрд нуклеотидов.

Во взаимоотношениях между генами, молекулами ДНК и хромосомами легко ошибиться. Во всех клетках человека (кроме яйцеклеток и сперматозоидов) в клеточном ядре присутствует 46 отдельных молекул ДНК, содержащих по много генов. Каждая молекула ДНК свернута в единственную хромосому, включающую в состав и белки; таким образом, в каждой клетке присутствует 46 хромосом. **Хромосома** содержит не только молекулу ДНК, но и специальный класс белков, называемых гистоновыми белками или просто **гистонами**. Ядро клетки представляет собой великолепный образец упаковки: молекулы ДНК, имеющие длину в тысячу раз больше, чем его диаметр, размещаются там, образуя витки вокруг кластеров молекул гистонов с повторяющимися интервалами, создавая комплексы – **нуклеосомы**. Около 25 млн этих комплексов на хромосомах выглядят как бусинки на нитке.

Хотя ДНК содержит информацию, определяющую аминокислотные последовательности в белках, она непосредственно в сборке молекул белков не участвует. Большая часть клеточной ДНК находится в ядре (небольшое количество присутствует в митохондриях), в то время как бóльшая часть белков синтезируется в цитоплазме. Перенос информации от ДНК к месту синтеза белков – это функция молекул РНК, информация для синтеза которых закодирована в ДНК (считывается с ДНК). Генетическая информация переносится от ДНК к РНК и затем к белку (рис. 4.1). Эти процессы называются **транскпипцией** и **трансляцией** соответственно.

$$\text{ДНК} \xrightarrow{\text{Транскрипция}} \text{РНК} \xrightarrow{\text{Трансляция}} \text{белок}$$

Молекула ДНК состоит из двух цепей нуклеотидов, обвивающихся вокруг друг друга с образованием двойной спирали. Каждый нуклеотид ДНК содержит одно из четырех оснований: аденин (А), гуанин (Г), цитозин (Ц) или тимин (Т). Каждое из них за счет водородных связей специфически спаривается с основанием, расположенным в противоположной цепи двойной спирали. В этих парах оснований А связывается с Т, а Г – с Ц. Таким образом, обе нуклеотидные цепи содержат специфически упорядоченную последовательность оснований, при этом одна цепь комплементарна другой. Эта специфичность спаривания, как мы увидим далее, является основой для переноса информации от ДНК к РНК и удвоения (дупликации) ДНК во время деления клетки.

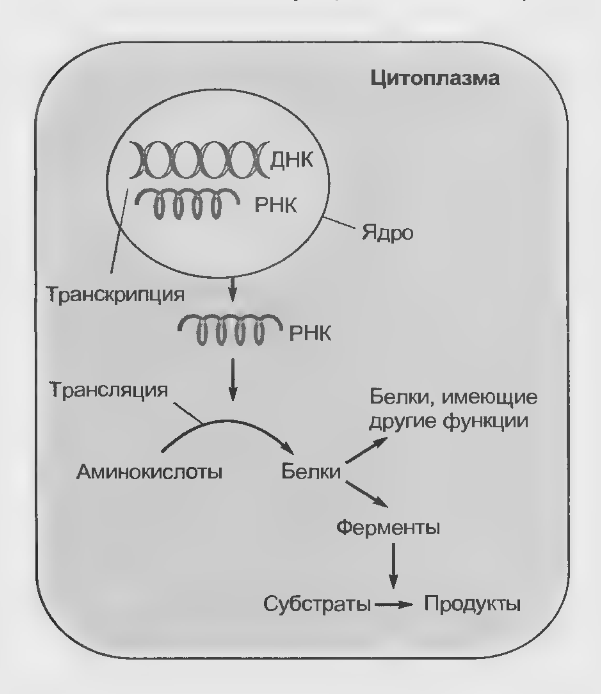


Рис. 4.1. Экспрессия генетической информации в клетке происходит благодаря транскрипции (переписыванию) информации, закодированной в ДНК, на РНК в ядре с последующей трансляцией (переводом) информации РНК при синтезе белка в цитоплазме. Затем белки выполняют функции, которые определяют характеристики клеток

В принципе, генетический язык похож на язык письменности, который состоит из набора символов, таких как А, Б, В, Г, образующих алфавит. Буквы складываются в определенной последовательности, создавая слова, слова также располагаются в линейной последовательности, образуя предложения. Генетический язык содержит только четыре буквы, соответствующие основаниям А, Г, Ц и Т. Генетические слова являются последовательностями из трех оснований, которые задают определенную аминокислоту, таким образом каждое слово в генетическом языке состоит только из трех букв. Это называется триплетным кодом. Последовательность трехбуквенных кодированных слов (триплетов), расположенных вдоль гена в одной цепи ДНК, определяет последовательность аминокислот в полипептидной цепи (рис. 4.2). Ген эквивалентен предложению, а генетическая информация, содержащаяся в геноме человека, эквивалентна книге, содержащей от 50 000 до 100 000 предложений. Чтобы напечатать нуклеотидную последовательность генома человека с использованием для обозначения каждого из четырех оснований в нуклеотидах ДНК единственной буквы (А, Т, Г, Ц), потребуется около 550 000 страниц, каждая из которых эквивалентна этой странице с текстом.

Четыре основания в алфавите ДНК могут быть объединены в 64 различных трехбуквенных комбинации с образованием 64 кодовых слов (4 × 4 × 4 = 64). Следовательно, этот код действительно обеспечивает слов больше, чем нужно для кодирования 20 различных аминокислот, обнаруженных в белках. Это означает, что каждая данная аминокислота обычно записывается более чем одним кодовым словом. Например, четыре триплета ДНК: ЦЦА, ЦЦГ, ЦЦТ и ЦЦЦ — обозначают одну аминокислоту: глицин. Только 61 из 64 возможных кодовых слов используется для обозначения аминокислот. Кодовые слова, которые не обозначают аминокислоты, являются **стоп-сигналами**. Они выполняют ту же функцию, что и точка в конце предложения: показывают, что достигнут конец генетического послания.

Генетический код является универсальным языком, используемым всеми живыми клетками. Например, кодовые слова для обозначения аминокислоты триптофан является одним и тем же в ДНК бактерий, амеб, растений и человека. Хотя те же самые кодовые слова используются всеми живыми клетками, информация, записанная буквами, т. е. последовательность из кодовых слов, которые кодируют специфические белки, различаются от гена к гену у каждого организма. Универсальная природа генетического кода подтверждает гипотезу, что все формы жизни на Земле возникли из общего предка путем эволюции.

До того как мы обратимся к механизмам, с помощью которых код ДНК используется для синтеза белков, необходимо сделать важные пояснения и дать определения. Как отмечалось ранее, информация, закодированная в генах, сначала всегда переписывается с языка ДНК на язык РНК. Как мы увидим в следующем разделе, существует несколько классов РНК: информационные, рибосомальные, транспортные и малые ядер-

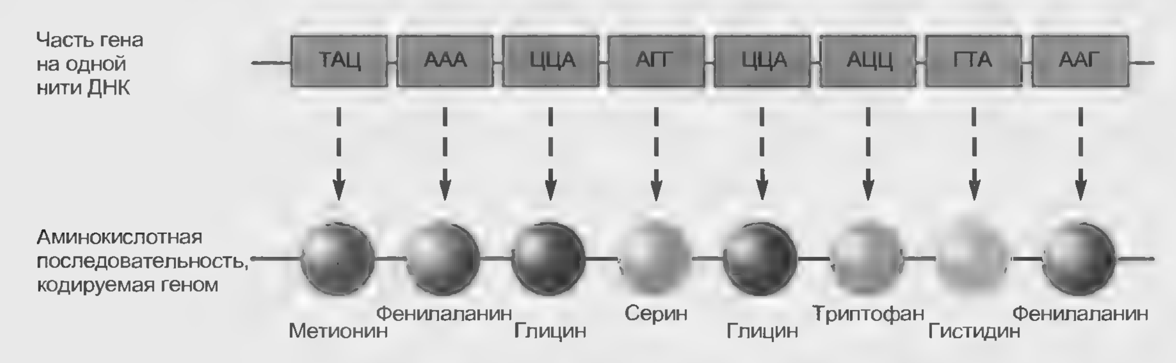


Рис. 4.2. Последовательность трехбуквенных кодовых слов в гене определяет последовательность аминокислот в полипептидной цепи. Заметим, что более чем одна трехбуквенная кодовая последовательность может кодировать одну и ту же аминокислоту, например, аминокислота фенилаланин кодируется двумя триплетами: ААА и ААГ

ные. Только информационная РНК непосредственно кодирует аминокислотные последовательности белка, хотя другие участвуют в процессе его синтеза. По этой причине привычное определение гена как последовательности нуклеотидов в ДНК, задающей аминокислотную последовательность белка, верно только для тех генов, которые переписываются в виде информационной РНК. Генов этого типа огромное количество, но нужно отметить, что гены, кодирующие другие классы РНК, не подпадают под это определение.

4.2. СИНТЕЗ БЕЛКА

Повторим, что первая стадия использования генетической информации ДНК для синтеза белка называется транскрипцией и включает синтез молекулы РНК, содержащей закодированную информацию, которая соответствует информации единичного гена. Как отмечалось выше, в синтезе белков принимают участие несколько классов молекул РНК; класс молекул РНК, которые определяют аминокислотную последовательность белка и переносят эту информацию от ДНК к месту синтеза белка в цитоплазме, называют **информационными РНК (иРНК)**. В английской научной и учебной литературе информационная РНК называется messenger RNA или mRNA.

4.2.1. Транскрипция: синтез иРНК

Как описывалось в гл. 2, РНК являются одноцепочечными полинуклеотидами, нуклеотиды которых отличаются от нуклеотидов ДНК тем, что содержат сахар рибозу (вместо дезоксирибозы) и основание урацил (вместо тимина). Другие основания — аденин, гуанин и цитозин — присутствуют и в ДНК, и в РНК. Для синтеза иРНК используются свободные рибонуклеотидтрифосфаты: АТФ, ГТФ, ЦТФ и УТФ.

Как упоминалось в гл. 2, две полинуклеотидные цепи ДНК соединены водородными связями, возникающими между специфическими парами оснований: А—Т и Г—Ц. Для инициации синтеза РНК две нити, входящие в состав двойной спирали ДНК, должны разделяться, чтобы основания ДНК могли спариваться со свободными рибонуклеотидтрифосфатами. Свободный рибонуклеотид, содержащий основание У, образует пару с основанием А, находящимся в одной из разделенных нитей ДНК. Таким же образом свободные рибонуклеотиды, содержащие основания Г, Ц или А, спариваются с основаниями Ц, Г и Т соответственно, находящимися в разъединенной нити ДНК. Отметим, что урацил спаривается с аденином, находящимся в ДНК. Таким образом, нуклеотидная последовательность одной нити ДНК работает как матрица, определяющая последовательность нуклеотидов в иРНК.

Расположенные друг за другом рибонуклеотиды соединяются с помощью фермента РНК-полимеразы, который гидролизует нуклеотидтрифосфаты, освобождая две концевые фосфатные группы и присоединяя остающийся фосфат ковалентной связью к рибозе соседнего нуклеотида.

Поскольку ДНК состоит из двух нитей полинуклеотидов, причем каждая из них может служить матрицей при транскрипции, теоретически возможно образовать две различные молекулы РНК, по одной на каждой нити. Однако образуется только одна из двух потенциально возможных иРНК. Какая из двух нитей ДНК используется как **матричная нить** для синтеза РНК данного гена, определяется специфической последовательностью нуклеотидов ДНК, называемой **промотором**, которая находится поблизости от начала гена на той нити, которая будет транскрибироваться (рис. 4.3). С этой промоторной областью и связывается РНК-полимераза. Для любого данного гена используется только одна нить, на которой в начале гена располагается промотор. Однако различные транскриби-

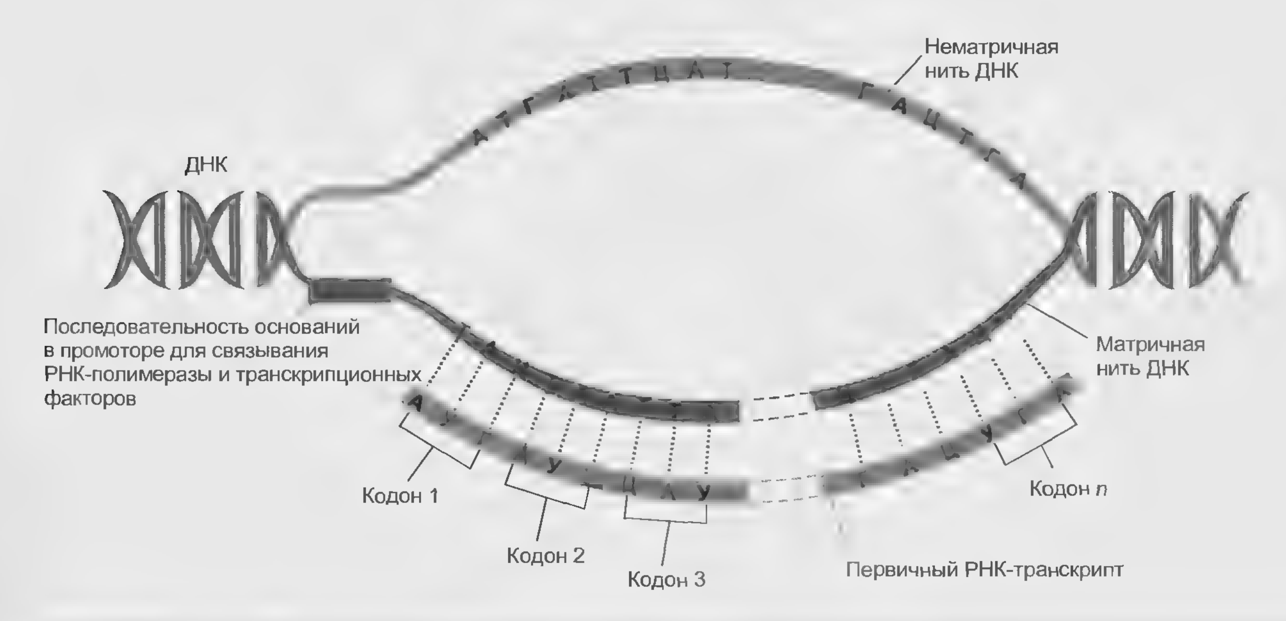


Рис. 4.3. Транскрипция гена с матричной нити ДНК в первичный РНК-транскрипт

руемые гены могут располагаться на любой из двух нитей двойной спирали ДНК.

Повторим, что транскрипция гена начинается со связывания РНК-полимеразы с промоторной областью этого гена. Это инициирует разъединение двух нитей ДНК. РНК-полимераза движется вдоль матричной нити, присоединяя по одному нуклеотиду (со скоростью 30 нуклеотидов в секунду) к растущей цепи РНК. При достижении стоп-сигнала, обозначающего конец гена, РНК-полимераза освобождает вновь синтезированный РНК-транскрипт. После его освобождения к концу транскрипта добавляется 100–200 адениновых нуклеотидов, в результате чего образуется полиА «хвост». Он действует как сигнал, позволяющий РНК выйти из ядра и связаться с рибосомами в цитоплазме.

В каждой конкретной клетке переписывается информация лишь 10–20 % генов, представленных в ДНК. Они транскрибируются только в том случае, когда РНК-полимераза может связаться с их промоторным участком. Для того чтобы блокировать или сделать доступной для РНК-полимеразы промоторную область определенного гена, клетка использует различные механизмы, описанные далее. Такая регуляция транскрипции генов обеспечивает возможность контролировать синтез специфических белков и, таким образом, активностей, характерных для определенного типа дифференцированных клеток.

Нужно подчеркнуть, что последовательность оснований в РНК-транскрипте не идентична переписываемой последовательности матричной нити ДНК, поскольку образование РНК зависит от спаривания комплементарных, а не идентичных оснований. Например, последовательность оснований ТАЦ в матричной цепи ДНК соответствует кодону АУГ в РНК-транскрипте.

Хотя полная последовательность нуклеотидов в матричной нити гена переписывается в виде комплементарной последовательности нуклеотидов, называемой **первичным РНК-транскриптом**, лишь определенные сегменты гена действительно кодируют последовательность аминокислот. Эти области гена, называемые **экзонами** (экспрессируемые последовательности — expression regions), разделены некодирующими последовательностями нуклеотидов, называемыми **интронами** (промежуточные последовательности — intervening sequences). Подсчитано, что более 75–95 % человеческой ДНК состоит из интронных последовательностей, которые не содержат информации, кодирующей белки. Какую роль могут выполнять (и выполняют ли) такие большие количества «бессмысленной» ДНК — остается неясным.

До перехода в цитоплазму вновь образованный РНК-транскрипт должен подвергнуться процессу **сплайсинга** (splicing) (рис. 4.4). При этом удаляются последовательности, соответствующие интронам ДНК, в результате чего образуется непрерывная последовательность экзонов, которая будет транслирована в белок (только после сплайсинга РНК называется информационной).

Сплайсинг происходит в ядре и выполняется комплексом белков и малых ядерных РНК, который называется **сплайсосомой** (spliceosome). Сплайсосомы идентифицируют специфические последовательности нуклеотидов, расположенные в начале и конце каждого интронного сегмента первичного РНК-транскрипта, удаляют эти сегменты и связывают конец одного экзона с началом другого. В результате этого образуется иРНК

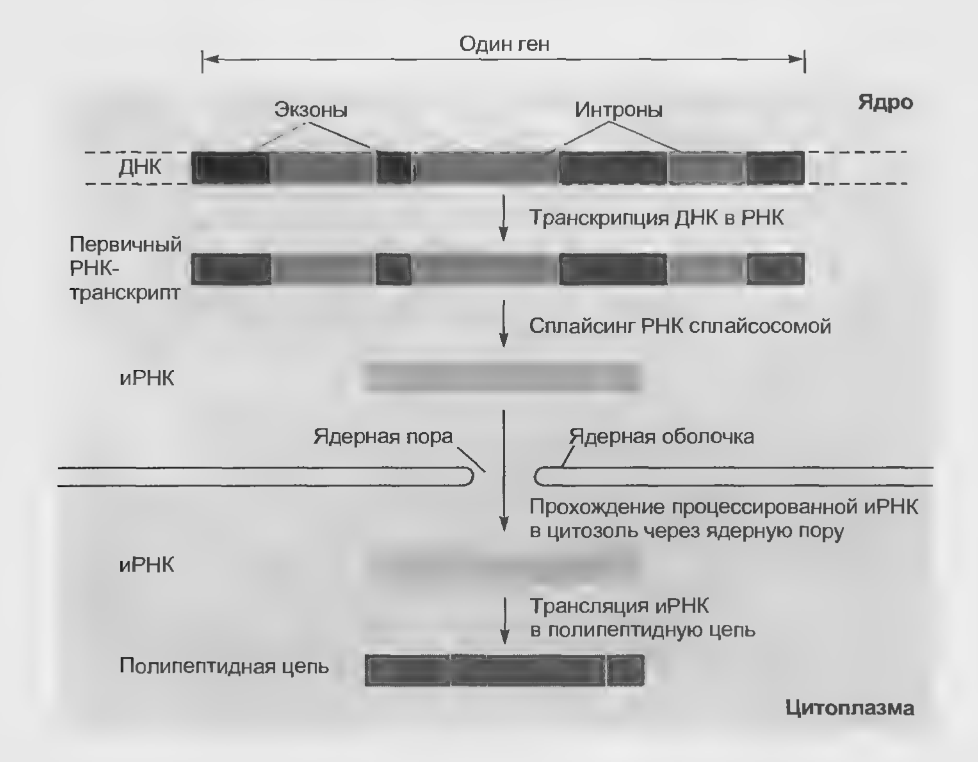


Рис. 4.4. Сплайсосома удаляет некодирующие интронные сегменты из первичного РНК-транскрипта и объединяет экзонные сегменты в молекулу иРНК, которая проходит через ядерную пору в цитозоль. Длины интронных и экзонных сегментов отражают относительные длины последовательностей оснований в этих областях

с непрерывной кодирующей последовательностью. Более того, в некоторых случаях во время сплайсинга экзоны одного гена могут быть соединены вместе в различной последовательности, а некоторые экзоны – полностью удалены. Этот процесс приводит к образованию на основе одного и того же гена молекул иРНК с различными последовательностями, что, в свою очередь, дает начало белкам с незначительно различающимися аминокислотными последовательностями (т.е. семействам родственных белков – *прим. пер.*).

4.2.2. Трансляция: синтез белка

После сплайсинга иРНК перемещается через поры ядерной оболочки в цитоплазму. Хотя ядерные поры позволяют проникать из ядра в цитоплазму и обратно путем диффузии только малым молекулам и ионам, существует энергозависимый механизм, обеспечивающий селективное прохождение через поры больших молекул, таких как белки и РНК.

В цитоплазме иРНК связывается с рибосомой, клеточной органеллой, которая содержит ферменты и другие компоненты, необходимые для трансляции закодированной в иРНК информации в белок. До описания этого процесса мы рассмотрим структуру рибосомы и характеристики двух других классов РНК, участвующих в синтезе белка.

Рибосомы и рРНК

Рибосомы представляют собой мелкие гранулы, находящиеся в цитоплазме: они либо суспендированы в цитозоле (свободные рибосомы), либо прикреплены к поверхности эндоплазматического ретикулума (связанные рибосомы). Типичная клетка может содержать до 10 млн рибосом.

Рибосома – это сложная частица, состоящая из примерно 80 различных белков, которые ассоциированы с классом молекул, называемых **рибосомальными РНК (рРНК)**. Гены рРНК транскрибируются с ДНК благодаря процессу, похожему на транскрипцию иРНК за исключением того, что в нем используются различные РНК-полимеразы. Этот процесс происходит в ядрышке. Рибосомальные белки, подобно другим белкам, синтезируются в цитоплазме с использованием специфичной для них иРНК. Затем они перемещаются через ядерные поры в ядрышко, где связываются со вновь синтезированной рРНК, образуя две рибосомальные субъединицы, большую и малую. Эти субъединицы по отдельности транспортируются в цитоплазму, где связываются друг с другом, создавая функциональную рибосому, готовую к трансляции белка.

Транспортная РНК

Как индивидуальные аминокислоты идентифицируют соответствующие кодоны иРНК во время процесса трансляции? Сами по себе свободные аминокислоты не способны связываться с основаниями кодона иРНК. В процессе идентификации участвует третий класс РНК – **транспортные РНК (тРНК)**. Молекулы тРНК самые маленькие (длиной около 80 нуклеотидов). Единичная цепь тРНК складывается, формируя структуру, напоминающую клеверный лист с тремя петлями (рис. 4.5).

Подобно иРНК и рРНК, молекулы тРНК синтезируются в ядре путем спаривания оснований с нуклеотидами ДНК в специфических тРНК-генах, а затем перемещаются в цитоплазму. В синтезе белка тРНК способна связываться как со специфической аминокислотой, так и с кодоном, кодирующим эту аминокислоту и расположенным на связанной с рибосомой иРНК. Это позволяет ей действовать как связующему звену между аминокислотой и кодоном иРНК для этой аминокислоты.

Молекула тРНК ковалентно связывается со специфической аминокислотой с помощью фермента, называемого аминоацил-тРНК-синтетазой. Существует 20 различных аминоацил-тРНК-синтетаз, каждая из которых катализирует образование связи между определенной аминокислотой и соответствующим ей типом тРНК. Следующая стадия – это связывание тРНК, несущей прикрепленную аминокислоту, с кодоном иРНК, кодирующим эту аминокислоту. Это обеспечивается за счет спаривания оснований между тРНК и иРНК. Трехнуклеотидная последовательность на конце одной из петель тРНК может спариваться с комплементарным кодоном иРНК. Эта последовательность из трех нуклеотидов тРНК называется **антикодоном**. Рис. 4.5 иллюстрирует, как происходит связывание иРНК с тРНК, специфич-

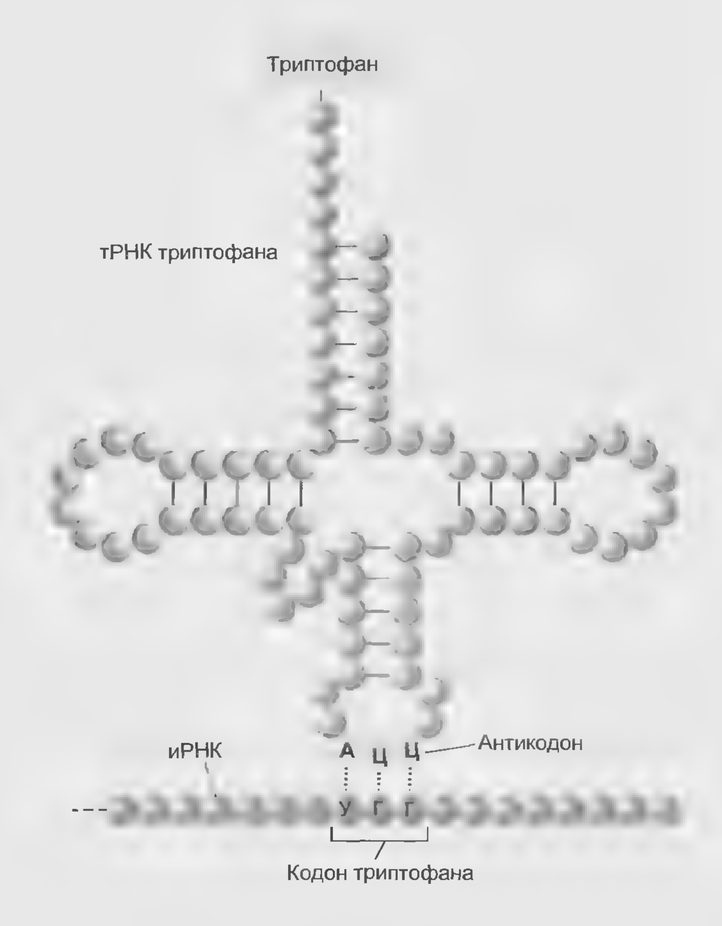


Рис. 4.5. Спаривание между основаниями антикодона молекулы тРНК и соответствующим кодоном в молекуле иРНК

ной к аминокислоте триптофану. Заметим, что триптофан ковалентно прикреплен к одному из концов тРНК, а не связан с антикодоном тРНК или кодоном иРНК.

Сборка белка

Процесс сборки полипептидной цепи, основанный на информации, которая переписана на иРНК, состоит из трех стадий: инициации, элонгации и терминации. Синтез белка инициируется связыванием тРНК, содержащей аминокислоту метионин, с малой субъединицей рибосомы. Для сборки инициирующего комплекса необходим ряд белков, называемых инициирующими факторами. В инициирующем комплексе тРНК, содержащая метионин, располагается напротив кодона иРНК, обозначающего стартовый участок, с которого начинается сборка. Затем связывается большая рибосомальная субъединица, при этом иРНК располагается между двумя субъединицами. Фаза инициации является самой медленной. Скорость синтеза белка может регулироваться факторами, влияющими на активность факторов инициации.

Вслед за процессом инициации белковая цепь удлиняется за счет следующих один за другим добавлений аминокислот (рис. 4.6). Рибосома имеет для тРНК два участка связывания. В участке 1 находится тРНК, связанная с частью белковой цепи, собранной к этому моменту, а в участке 2 - тРНК, несущая следующую аминокислоту. Рибосомальные ферменты катализируют образование пептидной связи между белковой цепью и вновь поступившей аминокислотой. После ее формирования тРНК, находящаяся в участке 1, освобождается из рибосомы, а тРНК в участке 2, теперь уже связанная с пептидной цепью, переносится в участок 1. Рибосома перемещается на один кодон вдоль иРНК, обеспечивая освобождение места для связывания следующей молекулы аминокислоты тРНК. Этот процесс повторяется снова и снова по мере того, как к растущей пептидной цепи добавляются аминокислоты (со средней скоростью 2–3 аминокислоты в секунду). Когда рибосома достигает концевой последовательности иРНК, указывающей на окончание синтеза молекулы белка, связь между полипептидной цепью и последней тРНК разрушается и полностью синтезированный белок освобождается из рибосомы.

Молекулы информационной РНК во время синтеза белка не разрушаются, поэтому могут быть использованы для синтеза многих молекул белка. Более того, когда одна рибосома движется вдоль определенной нити иРНК, на стартовом участке к той же молекуле иРНК может прикрепиться другая рибосома и начать синтез идентичной молекулы белка. В результате несколько (до 70) рибосом может перемещаться вдоль одной нити иРНК, каждая из них при этом находится на различных стадиях процесса трансляции (рис. 4.7).

Однако молекулы иРНК не могут оставаться в цитоплазме неограниченное время. В конце концов они разрушаются цитоплазматическими ферментами до нуклеотидов. Таким образом, если ген, соответствующий определенному белку, перестает транскрибироваться (переписываться) в иРНК, белок перестанет синтезироваться после того, как будет разрушена его цитоплазматическая иРНК.

Процесс свертывания (фолдинга) малых белков в характерную для них трехмерную структуру происходит

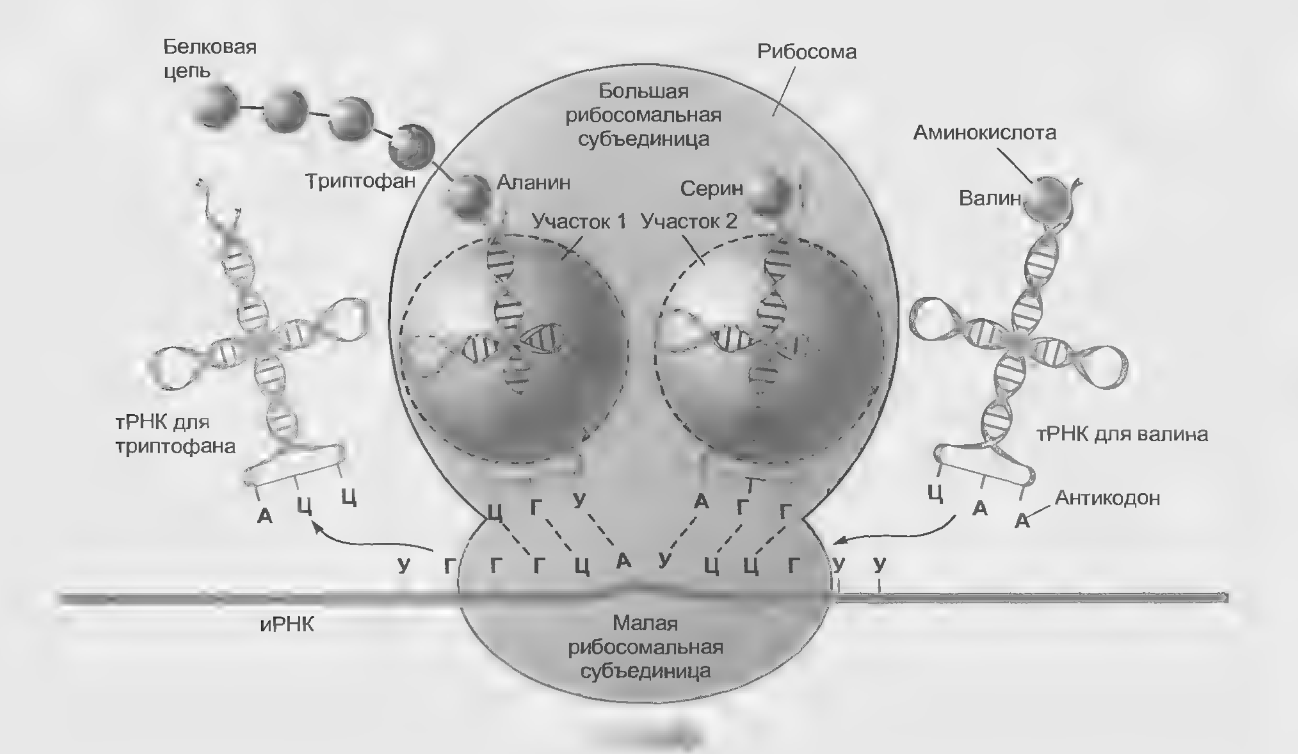


Рис. 4.6. Последовательность событий во время синтеза белка рибосомой

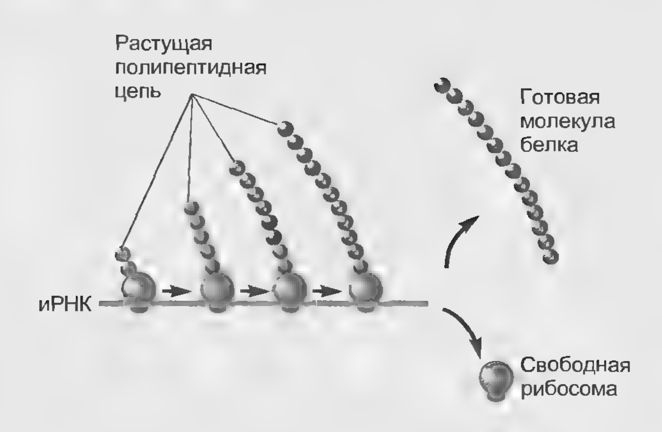


Рис. 4.7. Несколько рибосом могут одновременно двигаться вдоль нити иРНК, образуя один и тот же белок в разном состоянии сборки

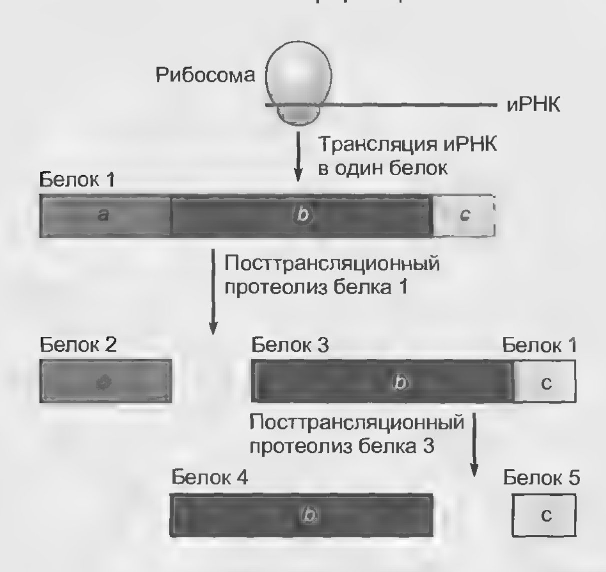


Рис. 4.8. Пострансляционное расщепление белка может дать несколько белков меньшего размера, каждый из которых выполняет различные функции. Все эти белки образуются на основе одного гена

спонтанно по мере того, как полипептидная цепь выходит из рибосомы. При свертывании больших белков возникают проблемы, поскольку их конечная конформация может зависеть от взаимодействия с той частью молекулы, которая еще не вышла из рибосомы. Кроме того, большие сегменты несвернутых белков имеют тенденцию агрегировать с другими белками, что ингибирует их правильное сворачивание. Эти проблемы преодолеваются при помощи комплекса белков, называемых **шаперонами**, формирующих небольшие полые камеры, в которые и попадает белковая цепь, выходящая из рибосомы. Шапероны создают изолированное пространство, где сворачивание белка может происходить без помех.

После того как полипептидная цепь собрана, она может претерпевать посттрансляционную модификацию аминокислотной последовательности. Например, аминокислота метионин, которая используется для идентификации стартового участка процесса сборки, отщепляется от конца большей части белков. В некоторых случаях разрушаются другие специфические пептидные связи полипептидной цепи, что приводит к появлению (поли)пептидов меньших размеров, каждый из которых может выполнять определенную функцию. Например, как показано на рис. 4.8, в результате посттрансляционного протеолиза на основе одной иРНК может получиться пять различных белков. Один и тот же исходный полипептид может быть протеолитически расщеплен в разных клетках в различных точках в зависимости от того, какова специфичность протеаз клетки.

С определенными боковыми аминокислотными остатками полипептидной цепи часто ковалентно связываются производные углеводов и липидов. Эти дополнительные группы могут защищать белок от быстрой деградации протеолитическими ферментами или действовать как сигналы для его направления в определенное место клетки, где он функционирует. Например, добавление к белку жирных кислот обеспечивает его заякоривание на мембране, когда неполярная часть жирной кислоты встраивается в липидный бислой.

Процессы, происходящие на пути от ДНК к функциональному белку, суммированы в табл. 4.1.

Хотя 99 % ДНК эукариот находится в ядре, небольшие ее количества представлены в митохондриях. Митохондриальная ДНК, подобно бактериальной, не содержит интронов и является кольцевой. Это свидетельствует в пользу гипотезы, согласно которой митохондрии возникли на ранней стадии эволюции, когда анаэробная клетка поглотила аэробную бактерию, в конечном итоге ставшую тем, что мы сегодня знаем как митохондрию. Митохондрии имеют все структуры и механизмы, необходимые для синтеза белка. Однако митохондриальная ДНК содержит гены лишь 13 митохондриальных белков и несколько генов рРНК и тРНК.

Следовательно, для синтеза белка в митохондриях необходимы дополнительные компоненты, а большая часть митохондриальных белков кодируется генами ядерной ДНК. Эти компоненты синтезируются в цитоплазме и затем транспортируются в митохондрии.

4.2.3. Регуляция синтеза белка

Как отмечалось ранее, в любой данной клетке транскрибируется в иРНК и транслируется в белки лишь небольшая часть генов человеческого генома. Малая порция генов этой фракции транскрибируются постоянно, а транскрипция других регулируется и может быть включена или выключена в ответ на сигнал, возникающий внутри клетки или полученный извне. Для того чтобы ген транскрибировался, РНКполимераза должна быть способна связаться с его промоторной областью и быть в активированной конфигурации.

Транскрипция большинства генов регулируется классом белков, называющихся **транскрипционными факторами**. Они работают как выключатели, взаимодействуя различными способами для обеспечения активации или подавления процесса инициации транскрипции, который происходит в промоторной области определенного гена. Влияние транскрипционных факторов

Таблица 4.1

События, происходящие на пути от ДНК к синтезу белка

Транскрипция
1. РНКполимераза связывается с промоторной областью гена и разъединяет две нити двойной спирали ДНК в области, где ген будет транскрибироваться.
2. Свободные рибонуклеотидтрифосфаты через основания спариваются с дезоксирибонуклеотидами матричной нити ДНК.
3. Рибонуклеотиды, спаренные с этой нитью ДНК, связываются между собой РНКполимеразой, образуя первичный РНК-транскрипт, содержащий последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований матричной нити ДНК.
4. В процессе сплайсинга РНК в первичном РНК-транскрипте удаляются интронные области, которые содержат некодирующие последовательности, а экзонные области, кодирующие определенные аминокислоты, сшиваются с образованием молекулы иРНК
Трансляция
5. иРНК перемещается из ядра в цитоплазму, где один из ее концов связывается с малой субъединицей рибосомы.
6. Свободные аминокислоты с помощью аминоацил-тРНКсинтетазы связываются с соответствующими тРНК.
7. Антикодон трех оснований в комплексе «аминокислота—тРНК» образует пару с соответствующим кодоном, который расположен на иРНК, связанной с рибосомой.
8. Аминокислота, прикрепленная к тРНК, связывается пептидной связью с концом растущей полипептидной цепи (см. рис. 4.6).
9. тРНК, освобожденная от своей аминокислоты, выходит из рибосомы.
10. Рибосома перемещается на один кодон вдоль иРНК.
11. Стадии с 7 по 10 повторяются до тех пор, пока не будет достигнута конечная последовательность и полностью синтезированный белок не освободится из рибосомы.
12. Шапероны обеспечивают сворачивание некоторых белков, придавая им правильную конформацию.
13. В некоторых случаях белок претерпевает посттрансляционную модификацию, в которой к специфическим боковым радикалам аминокислот прикрепляются различные химические группы и/или белок расщепляется на несколько более мелких белковых цепей

на транскрипцию не всегда осуществляется по закону «все или ничего», т.е. включение или выключение: они могут замедлять или ускорять инициацию этого процесса. Транскрипционные факторы совместно с дополнительными белками образуют с промотором **преинициаторный комплекс**, необходимый для процесса разъединения нитей ДНК: он обеспечивает удаление из промоторной области любых блокирующих нуклеосом, активацию РНКполимеразы и перемещение комплекса вдоль матричной нити ДНК. Некоторые транскрипционные факторы связываются с областями ДНК, расположенными далеко от промоторной области гена, транскрипционную активность которого они регулируют. В этом случае ДНК, содержащая связанный транскрипционный фактор, образует петлю, в результате чего он входит в контакт с промоторной областью, где может активировать или подавлять транскрипцию (рис. 4.9).

Многие гены содержат регуляторные участки, на которые могут влиять общие транскрипционные факторы, они не являются специфическими для каждого гена. Кроме того, несколько транскрипционных факторов могут взаимодействовать друг с другом, контролируя транскрипцию данного гена.

Активность определенного транскрипционного фактора, т.е. способность связываться с ДНК или с другими регуляторными белками, так как он является белком, может быть включена или выключена путем аллостерической или ковалентной модуляции в ответ на сигналы, полученные клеткой извне или генерируемые внутри нее. Следовательно, определенные гены регулируются под действием специфических сигналов.

Суммируя, можно сказать, что скорость синтеза белка может регулироваться на разных уровнях: 1) при транскрипции гена в иРНК; 2) при инициации сборки белка на рибосоме; 3) при деградации иРНК в цитоплазме.

4.3. ДЕГРАДАЦИЯ БЕЛКА

Мы подробно рассмотрели синтез белка, но нужно отметить, что его концентрация в клетке в определенный момент зависит не только от скорости синтеза, но и от скорости распада и/или секреции.

Различные белки деградируют с разными скоростями. Отчасти это зависит от их структуры: одни белки имеют более высокое сродство к определенным протеолитическим ферментам, чем другие. Денатурированный (несвернутый) белок легче подвергается протеолизу, чем белок с нативной конформацией. Белки могут стать мишенями для деградации после прикрепления к ним небольшого пептида, **убиквитина**. Он обес-

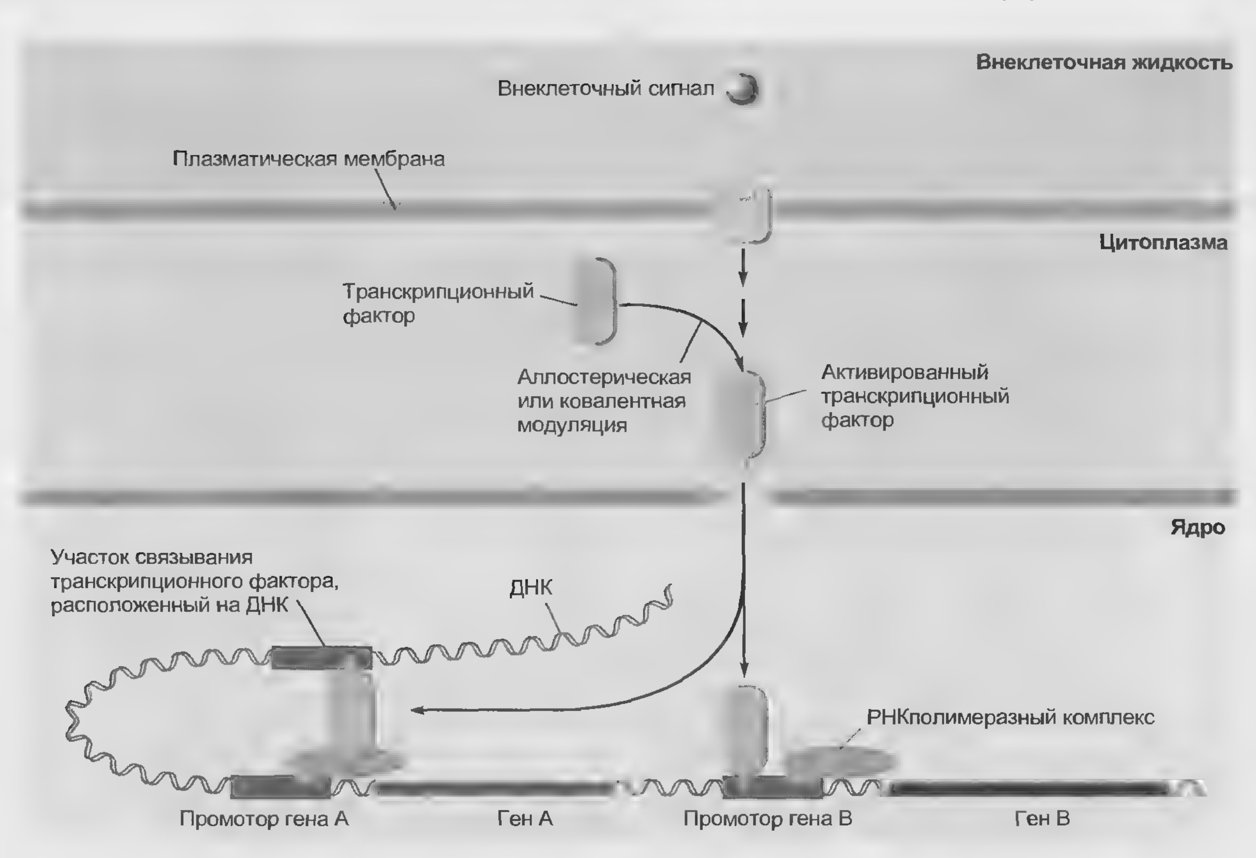


Рис. 4.9. Транскрипция гена В модулируется связыванием активирующего транскрипционного фактора непосредственно с областью промотора. В отличие от этого, транскрипция гена А модулируется тем же самым транскрипционным фактором, который в этом случае связывается с областью ДНК, находящейся на значительном расстоянии от промоторной области

печивает направление белка к белковому комплексу, называемому **протеосомой**, которая разворачивает белок и расщепляет его на мелкие пептиды.

Итак, в процессах, происходящих на пути от гена, расположенного в ДНК, до полностью активного белка, есть несколько стадий, на которых его скорость синтеза или конечная активная форма могут быть изменены (табл. 4.2). Контролируя эти стадии, можно регулировать общее количество определенного белка в данной клетке с использованием сигналов.

Таблица 4.2

Факторы, изменяющие количество и активность специфических белков клетки

Изменяемый процесс	Механизм изменения
1. Транскрипция ДНК	Активация или ингибирование факторами транскрипции
2. Сплайсинг РНК	Активность ферментов в сплайсиосоме
3. Деградация иРНК	Активность РНКазы
4. Трансляция иРНК	Активность инициирующих факторов на рибосоме
5. Деградация белка	Активность протеосом
6. Аллостерическая или ковалентная модуляция	Сигнальные лиганды, протеинкиназы и протеинфосфатазы

4.4. СЕКРЕЦИЯ БЕЛКА

Большинство синтезируемых клеткой белков остается внутри нее, обеспечивая необходимые для жизни клетки структуры и функции. Однако некоторые секретируются во внеклеточную жидкость, где они действуют как сигналы для других клеток или являются материалом для формирования внеклеточного матрикса, на котором заякориваются клетки ткани. Поскольку белки являются большими заряженными молекулами и не могут диффундировать сквозь клеточную мембрану, то необходимы специальные механизмы для встраивания их в мембраны или перемещения через мембраны.

Белки, которым предназначено быть секретируемыми из клетки или стать интегральными белками мембраны, распознаются на ранних стадиях синтеза. Первые 15—30 аминокислот таких белков, выходящих из рибосомы, действуют как распознающий сигнал и называются **сигнальной последовательностью**, или сигнальным пептидом.

Сигнальная последовательность взаимодействует с комплексом белков, называемых сигналраспознающей частицей, которая временно ингибирует дальнейший

рост полипептидной цепи на рибосоме. Затем эта частица связывается со специфическим мембранным белком, находящимся на поверхности гранулярного эндоплазматического ретикулума. Это связывание восстанавливает процесс сборки белка, и растущая полипептидная цепь через белковый комплекс, находящийся в мембране эндоплазматического ретикулума, подается в его внутреннее пространство (рис. 4.10). После окончания сборки белок, который должен быть секретирован, выходит во внутреннее пространство гранулярного

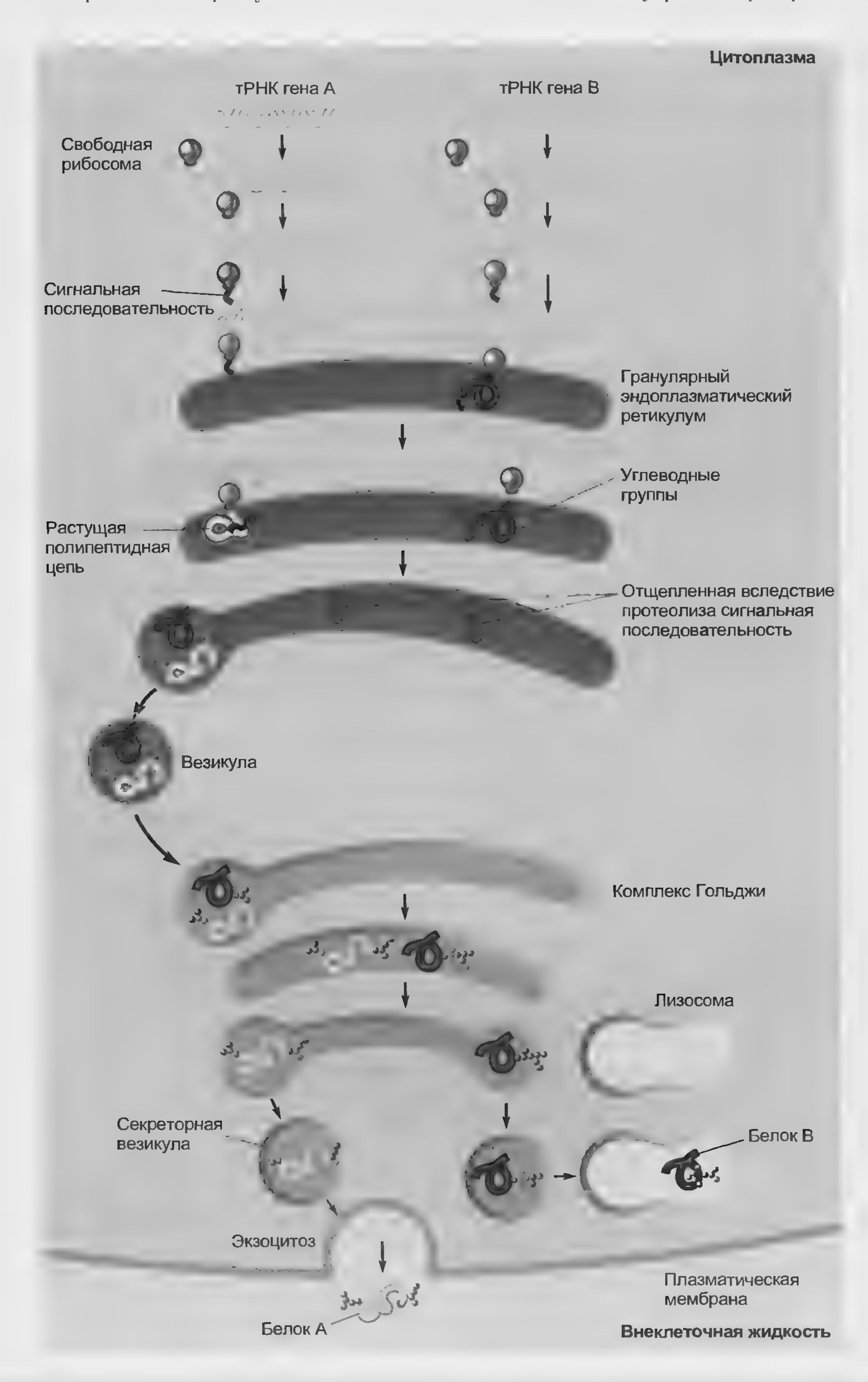


Рис. 4.10. Пути, по которым проходят белки, секретируемые из клетки или переносимые в лизосомы

эндоплазматического ретикулума. Белки, которые должны стать интегральными мембранными белками, остаются встроенными в его мембрану.

В полости эндоплазматического ретикулума ферменты удаляют сигнальную последовательность у большинства белков, так что в конечном продукте эта часть отсутствует. Кроме того, с различными боковыми группами белка связываются углеводные группы: почти все секретируемые из клетки белки являются гликопротеидами.

После завершения этих модификаций часть мембраны ретикулума отпочковывается, образуя везикулу, которая содержит вновь синтезированные белки. Эти везикулы перемещаются к комплексу Гольджи (см. рис. 4.10) и сливаются с его мембраной. Для описанного процесса необходимо взаимодействие с рядом белков, которые инициируют отпочковывание, служат молекулярными моторами, осуществляющими транспорт везикул вдоль микротрубочек и обеспечивают присутствие заякоривающего сигнала, направляющего везикулу к нужной мембране. Для этих процессов требуется химическая энергия, поставляемая реакциями гидролиза АТФ и ГТФ.

Внутри комплекса Гольджи белки подвергаются дальнейшей модификации. Некоторые углеводы, которые были присоединены в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме, удаляются, а новые группы присоединяются. Эти новые углеводные группы функционируют как метки, распознающиеся, когда белки во время перемещения по оставшейся части пути внутри клетки встречаются с различными связывающими участками.

В комплексе Гольджи многие белки, которые были направлены в эту органеллу, сортируются в соответствии с тем, куда они должны быть направлены дальше: области белка связываются со специфическими белками мембран комплекса Гольджи, предназначенными для образования везикул определенного назначения.

После модификации и сортировки белки упаковываются в везикулы, отпочковывающиеся от поверхности мембран комплекса Гольджи. Некоторые везикулы перемещаются к плазматической мембране, где сливаются с ней и освобождают свое содержимое во внеклеточную жидкость (экзоцитоза). Другие заякориваются на лизосомах и сливаются с мембраной лизосом, доставляя протеолитические ферменты к внутренней части этой органеллы. Механизмы, управляющие образованием и распределением этих везикул, похожи на механизмы, которые обеспечивают перемещение везикул между эндоплазматическим ретикулумом и комплексом Гольджи. Специфические белки на поверхности везикул распознаются определенными заякоривающими белками на поверхности мембран, с которыми в итоге сливаются везикулы.

В отличие от этой совершенной картины, в том случае, если белок не имеет сигнальной последовательности, его синтез продолжается на свободной рибосоме до тех пор, пока он не освобождается в цитозоль. Эти белки не секретируются, а выполняют определенные функции внутри клетки. Многие из них остаются в цитозоле, где и функционируют (например, ферменты различных метаболических путей). Другие направляются к определенным органеллам клетки, например, рибосомальные белки направляются в ядро, где связываются с рРНК, после чего возвращаются в цитозоль в составе рибосомальных субъединиц. Специфическая локализация белка в клетке определяется его связывающими участками, которые взаимодействуют со специфическими участками в пункте конечного назначения. Например, рибосомальные белки связываются с участками, раположенными на ядерных порах, контролирующих вход в ядро.

Хотя, как мы описали ранее, некоторые митохондриальные белки могут быть синтезированы в митохондриях на основе генов митохондриальных ДНК, их бóльшая часть кодируется ядерными генами и синтезируется в цитозоле на свободных рибосомах. Чтобы получить доступ в митохондриальный матрикс, эти белки связываются с распознающими участками на мембране митохондрий, разворачиваются, а затем проходят сквозь комплекс поры. Этот процесс напоминает внедрение связанного рибосомального белка во внутреннее пространство эндоплазматического ретикулума. В матриксе митохондрий белок сворачивается, приобретая свою функциональную конформацию. Благодаря похожему процессу осуществляется доставка белков во внутреннее пространство пероксисом.

4.5. РЕПЛИКАЦИЯ И ЭКСПРЕССИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Набор генов, представленных в каждой клетке индивидуума, наследуется от отца и матери в момент оплодотворения — слияния яйцеклетки со сперматозоидом. Яйцеклетка и сперматозоид содержат по 23 молекулы ДНК, связанных в хромосомах с гистоновыми белками. Каждая из 23 хромосом содержит различный набор генов, причем количество генов в единственной непрерывной молекуле ДНК в одних хромосомах больше, в других меньше. Двадцать две из 23 хромосом содержат гены, которые кодируют белки, обеспечивающие структуру и управляющие функциями клеток. Они называются **аутосомами**. Оставшаяся хромосома, которую называют **половой**, содержит гены, экспрессия которых определяет развитие женского или мужского организма. Двадцать две аутосомы яйцеклетки и столько же аутосом сперматозоида содержат сходные гены. Например, хромосома яйцеклетки содержит ген гемоглобина, который гомологичен похожему гену в одной из хромосом сперматозоида.

Когда яйцеклетка и сперматозоид сливаются, образующаяся оплодотворенная яйцеклетка получает 46 хромосом: 44 аутосомы и 2 половые хромосомы. Если не рассматривать гены половых хромосом, то каждая соматическая клетка организма содержит 22 пары гомологичных генов. Из каждой пары хромосом одна наследуется от матери, а другая — от отца, причем каждая потенциально способна кодировать один и тот же тип белка.

Развитие индивидуума определяется контролируемой экспрессией набора генов, наследуемых во время оплодотворения. Рост организма происходит благодаря последовательному делению клеток, в результате чего образуются триллионы клеток, которые составляют организм взрослого человека. Каждый раз, когда клетка делится, 46 молекул ДНК в 46 хромосомах должны быть дуплицированы, и идентичные копии ДНК переходят в каждую из двух новых клеток, называемых **дочерними**. Это означает, что каждая клетка организма, исключая репродуктивные, содержит идентичный набор из 46 молекул ДНК и, таким образом, идентичный набор генов. Процессы, делающие одну клетку отличной от другой, зависят от дифференциальной экспрессии различных генов в наборе, общем для каждой клетки.

4.5.1. Репликация ДНК

ДНК – единственная молекула клетки, способная удвоить сама себя без получения информации от других компонентов клетки. В отличие от этого РНК может синтезироваться только с использованием информации, представленной в ДНК, при синтезе белков используется информация, записанная в иРНК, а все другие молекулы используют белковые ферменты для того, чтобы задавать структуру образуемых продуктов.

Репликация ДНК в принципе является процессом, похожим на синтез РНК. Во время репликации две нити ДНК, входящие в состав двойной спирали, разъединяются и каждая функционирует как матрица, с которой могут спариваться свободные дезоксирибонуклеотиды (рис. 4.11). Затем фермент, называемый **ДНКполимеразой**, перемещается вдоль нити ДНК, связывая свободные нуклеотиды друг с другом со скоростью около 50 нуклеотидов в секунду. При этом образуются две новые нити, комплементарные каждой матричной нити ДНК. В каждой молекуле одна нить нуклеотидов является матричной, которая была представлена в исходной молекуле ДНК, а вторая синтезируется заново.

Это описание синтеза ДНК включает только основные элементы процесса, однако его индивидуальные стадии являются значительно более сложными. Кроме ДНКполимеразы, для осуществления этого процесса необходим ряд других белков. Одни из них определяют, где в цепи ДНК будет начинаться репликация, другие разрушают спираль ДНК для того, чтобы ее можно было копировать, тогда как третьи предотвращают спутывание нитей, которое происходит, когда ДНК раскручивается и скручивается.

Особая проблема возникает, когда процесс репликации достигает конца молекулы ДНК. Белки, участвующие в цикле репликации, находятся в комплексе, заякоренном на той части молекулы ДНК, которая находится впереди участка расхождения двух нитей. Если она заканчивается на самом конце последнего гена, то он не может быть копирован во время репликации, поскольку впереди нет участка для заякоривания репликационного комплекса.

Эта проблема решается с помощью фермента, присоединяющего к концам ДНК цепь нуклеотидов, содержащую от нескольких сотен до нескольких тысяч повторов шестинуклеотидной последовательности ТТАГГГ. Этот концевой повторяющийся сегмент называется **теломером**, а фермент, который обеспечивает его образование, – **теломеразой**. В ее отсутствие каждая репликация ДНК приводит к укорочению молекулы из-за невозможности реплицировать ее концы.

Клетки, продолжающие делиться во время всей жизни организма, содержат теломеразу, как и раковые, а также клетки, которые дают начало сперматозоидам и яйцеклеткам. Присутствие теломеразы позволяет

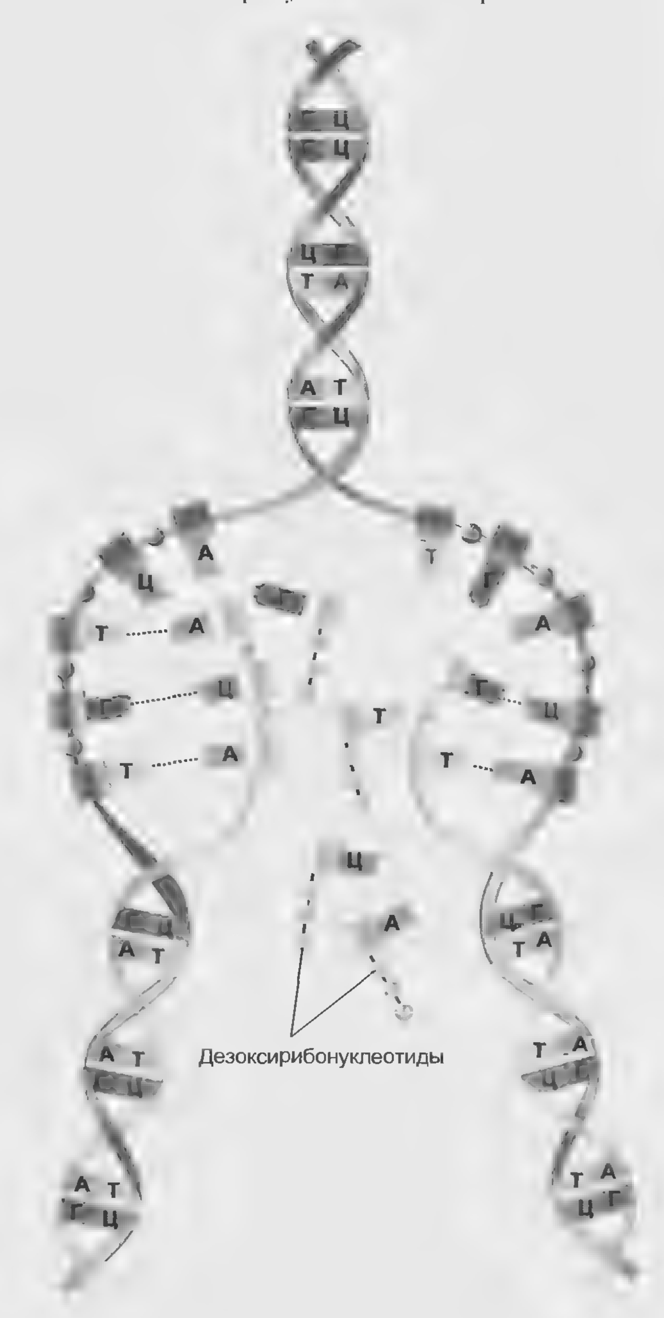


Рис. 4.11. Процесс репликации ДНК обеспечивается спариванием свободных дезоксирибонуклеотидов с основаниями разъединенных нитей ДНК, в результате чего образуются две идентичные молекулы ДНК, каждая из которых содержит одну старую и одну новую полинуклеотидные цепи

клеткам восстанавливать их теломеры после каждого деления, предотвращая укорачивание их ДНК. Однако многие клетки не экспрессируют теломеразу, и каждая репликация ДНК приводит к потере закодированной генетической информации. Есть гипотеза, что теломеры функционируют как биологические часы, фиксирующие количество делений, которые клетка может осуществить и остаться живой.

Для того чтобы образовалось приблизительно 40 трл клеток взрослого организма человека, должно произойти как минимум 40 трл делений индивидуальных клеток. Следовательно, ДНК, присутствующая в оплодотворенной яйцеклетке, должна быть реплицирована по крайней мере 40 трл раз. В действительности при росте и превращении оплодотворенной яйцеклетки во взрослого человека делений происходит значительно больше, поскольку многие клетки во время развития умирают и заменяются путем деления существующих.

Если секретарь печатает одну и ту же рукопись 40 трл раз, можно ожидать, что в тексте появятся ошибки. Неудивительно, что во время дупликации ДНК также происходят ошибки. Это приводит к изменению последовательности оснований и, таким образом, изменению генетической информации. Удивительно, что ДНК может быть дуплицирована так много раз с относительно небольшим количеством ошибок.

Большую часть ошибок в последовательности оснований во время ее дупликации исправляет механизм, называемый **пруфридингом** (proofreading – корректирование или проверочное считывание). Он в значительной степени ответственен за небольшую скорость возникновения ошибок, наблюдаемую при дупликации ДНК. Если неверный свободный нуклеотид временно образует пару с основанием, находящимся в матричной нити ДНК (например, Ц образует пару с А, а не с нужным партнером Г), ДНКполимераза каким-то образом «опознает» это неправильное спаривание и прекращает синтез полинуклеотида до тех пор, пока неправильный партнер не будет заменен на правильный. Отметим, что при выполнении пруфридинга ДНК-полимераза должна идентифицировать как правильные только две конфигурации, нормальные пары А–Т и Г–Ц, тогда как любые другие комбинации блокируют полимеразную активность. Этим способом каждый нуклеотид по мере встраивания в растущую цепь ДНК проверяется на правильную комплементарность основанию, находящемуся в матричной нити.

4.5.2. Деление клетки

Начиная с единственной оплодотворенной клетки, первое клеточное деление дает две клетки. Когда делятся эти дочерние клетки, каждая из них тоже производит две клетки, что в целом дает четыре, которые дают восемь, и т.д. Следовательно, если начать с единственной клетки, то три цикла деления дадут восемь клеток (2^3), 10 циклов произведут $2^{10} = 1024$ клеток и 20 циклов – $2^{20} = 1\,048\,576$ клеток. Если бы процесс развития человеческого организма включал только деление клеток и их рост (без смерти клеток), понадобилось бы всего 46 циклов деления для получения всех клеток взрослого организма. Однако во время развития большое количество клеток умирает, и даже во взрослом организме многие из них живут лишь несколько дней, непрерывно замещаясь за счет деления существующих клеток.

Временной промежуток между делением у разных типов клеток сильно различается, наиболее быстрорастущие делятся примерно один раз каждые 24 ч. В течение большей части этого времени не видно никаких изменений, свидетельствующих о том, что клетка будет делиться. Например, при длительности цикла деления 24 ч изменения в ее структуре начинают появляться только через 23 ч после последнего деления. Период между концом одного деления и появлением структурных изменений, свидетельствующих о начале следующего, называется **интерфазой**. Поскольку физический процесс деления одной клетки на две занимает около 1 ч, клетки проводят большую часть времени в интерфазе, и значительная часть их свойств, описанных в этой книге, является свойствами интерфазных клеток.

Одно очень важное событие, относящееся к последующему делению клетки, происходит во время интерфазы, это репликация ДНК, которая начинается примерно за 10 ч до появления в клетке первых видимых изменений и длится около 7 ч. Этот период клеточного цикла известен как S-фаза (от слова «синтез») (рис. 4.12). После окончания синтеза ДНК и до появления признаков деления существует короткий интервал, G_2 (второй промежуток, по-английски — gap). Период от конца клеточного деления до начала S-фазы представляет собой G_1-фазу (первый промежуток) клеточного цикла.

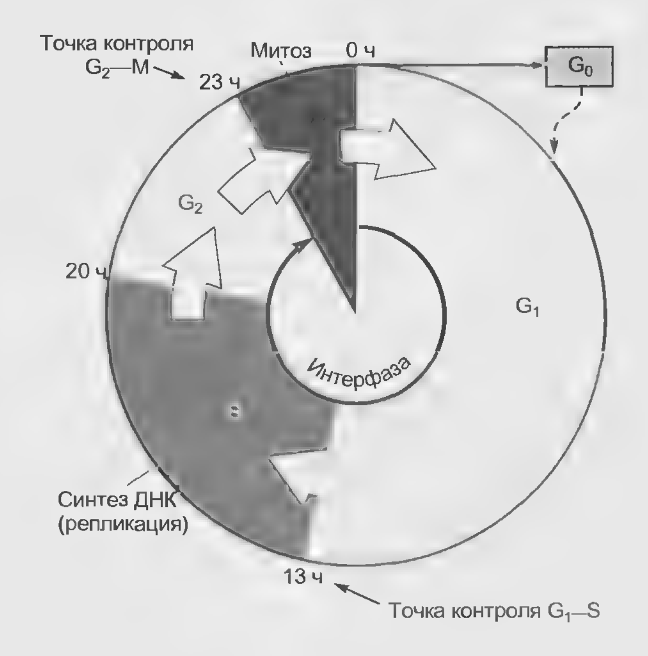


Рис. 4.12. Фазы клеточного цикла с указанием их приблизительной длительности для клетки, которая делится каждые 24 ч. Клетка может выйти из клеточного цикла и войти в фазу G_0, где деление прекращается до тех пор, пока она не получит определенного сигнала для повторного входа в цикл

Клетки взрослого организма по способности осуществлять деление можно разделить на два класса. Некоторые клетки постоянно проходят один клеточный цикл за другим, тогда как другие после дифференцировки делятся редко или вообще не делятся. Первая группа – стволовые клетки, обеспечивающие непрерывное пополнение популяции клеток, из которых образуются специализированные, замещающие, постоянно теряющие (клетки крови, кожи, а также выстилающие желудочно-кишечный тракт). Второй класс включает ряд типов дифференцированных, специализированных клеток, таких как нервные или поперечно-полосатой мускулатуры, делящиеся редко или вообще никогда не делящиеся после того, как становятся дифференцированными. Во второй класс включаются также клетки, выходящие из клеточного цикла и входящие в фазу, называемую G_0 (см. рис. 4.12), в которой блокирован процесс, инициирующий репликацию ДНК. Клетки, находящиеся в этой фазе, после получения соответствующего сигнала могут повторно входить в клеточный цикл, начинать репликацию ДНК и делиться.

Клеточное деление состоит из двух процессов: деления ядра, или **митоза**, и цитоплазматического деления, или **цитокинеза**. Хотя митоз и цитокинез – это различные события, термин «митоз» часто используется в широком смысле и включает последующий цитокинез. Эти процессы составляют М-фазу (митоз) клеточного цикла. Деление ядра, за которым не происходит цитокинез, обеспечивает появление многоядерных клеток, обнаруживаемых в печени, плаценте, а также некоторых эмбриональных и раковых клетках.

Когда молекула ДНК реплицируется, в результате образуются две идентичные цепи, **сестринские хроматиды**, которые сначала соединены друг с другом в единственной точке, называемой **центромерой** (рис. 4.13). Когда клетка начинает делиться, каждая пара хроматид сильно спирализуется и конденсируется, образуя видимое палочкообразное тело, хромосому. В конденсированном состоянии до деления каждая из 46 хромосом состоит из двух хроматид, в чем можно убедиться, определив под микроскопом их длину и положение центромеры.

По мере осуществления конденсации дуплицированных цепей распадается ядерная мембрана, а хромосомы связываются своими центромерами с фибриллами **веретена деления** (рис. 4.13, *в*). Эти фибриллы, состоящие из микротрубочек, образуются в области клетки, которая называется центросомой. Центросома (клеточный центр) содержит две центриоли и связанные с ними белки и необходима для сборки микротрубочек.

Когда клетка входит в митотическую фазу клеточного цикла, две центриоли делятся, и образовавшиеся пары перемещаются к противоположным сторонам клетки, устанавливая таким образом ось деления. Во время цитокинеза в каждую дочернюю клетку будет переходить по одной центросоме. Некоторые фибриллы веретена деления располагаются между двумя центросомами, в то время как другие связывают центриоли с хромосомами. Веретено деления и центросомы представляют собой **митотический аппарат**.

По мере прохождения митоза сестринские хроматиды каждой хромосомы разделяются в области центромеры и перемещаются по направлению к центриолям, находящимся в противоположных концах клетки (рис. 4.13, *г*). Цитокинез начинается после разъединения сестринских хроматид. Клетка начинает сокращаться вдоль плоскости, перпендикулярной оси митотического аппарата, и это сокращение продолжается до тех пор, пока клетка не разделяется пополам, образуя две дочерние (рис. 4.13, *д*), каждая из которых содержит половину объема родительской. После цитокинеза в каждой дочерней клетке веретено деления растворяется, затем образуется ядерная оболочка и хроматиды деконденсируются.

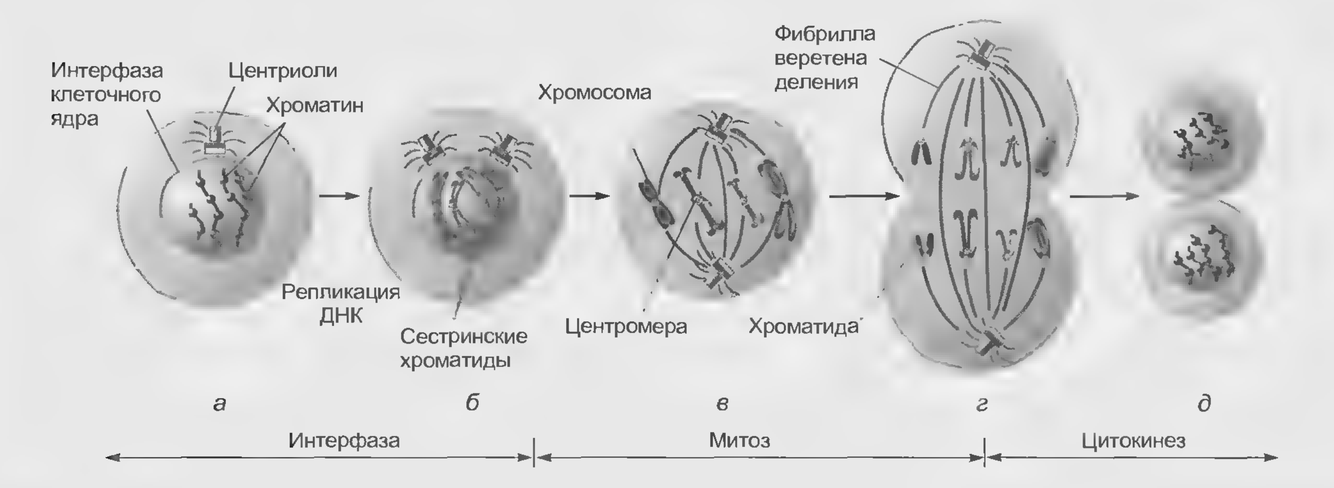


Рис. 4.13. Митоз и цитокинез. (Показаны только 4 из 46 хромосом клетки человека.) (*а*) Во время интерфазы хроматин существует в ядре в виде длинной развернутой нити. Цепи ДНК частично скручены вокруг кластеров, состоящих из гистоновых белков, и выглядят как бусины. (*б*) До входа в митоз ДНК реплицируется, образуя две идентичные сестринские хроматиды, которые соединены в области центромеры. В это время образуется вторая пара центриолей. Когда начинается митоз, хроматиды конденсируются и (*в*) прикрепляются к фибриллам веретена деления. (*г*) Две хроматиды каждой хромосомы разделяются и перемещаются по направлению к противоположным полюсам клетки (*д*), после чего клетка делится на две дочерние

Силы, обеспечивающие перемещения и связанные с митозом и цитокинезом, возникают за счет: 1) функционирования сократительных белков, подобных тем, что участвуют в сокращении мышечных клеток; 2) химической кинетики, обеспечивающей удлинение и укорочение микротрубочек.

В клеточном цикле есть две важные точки контроля, в которых должны произойти события, необходимые для вхождения клетки в следующую фазу (см. рис. 4.12). Одна из них — это граница между G_1- и S-фазами. Например, если некоторые хромосомы не закончили репликацию ДНК во время S-фазы, клетка не войдет в митоз до тех пор, пока та не закончится. Вторая точка контроля находится между G_2- и M-фазами, следовательно, если ДНК повреждается, например, при облучении рентгеновскими лучами, клетка не войдет в M-фазу до тех пор, пока ДНК не будет репарирована.

Основную роль при делении клеток и их прохождении через точки контроля играют два класса белков — это **киназы клеточного цикла** (cdc-киназы) **и циклины**. Последние действуют как модуляторные молекулы, активирующие cdc-киназы. Концентрация циклинов увеличивается во время интерфазы, а затем быстро снижается во время митоза. Будучи активированной, cdc-киназа фосфорилирует ферменты. Делая это, она активирует или ингибирует различные белки, необходимые для деления, включая ферменты, гидролизующие циклины и таким способом подготавливающие клетку к началу следующего цикла деления. Сигналы, производимые при распаде ДНК или в случае невозможности ее репликации, обеспечивают ингибирование cdc-киназ, останавливая процесс деления.

Как мы уже отмечали, различные типы клеток проходят через клеточный цикл с различными скоростями; некоторые клетки остаются в интерфазе на длительный период. Для прохождения репликации ДНК большинство клеток должны получать сигналы извне, доставляемые одним или несколькими белками из большой группы, известных как факторы роста. Факторы роста связываются со специфическими рецепторами клеточных мембран, обеспечивая генерацию внутриклеточных сигналов. Эти сигналы активируют различные транскрипционные факторы, которые контролируют синтез ключевых белков, участвующих в процессе клеточного деления и в контроле ключевых точек. В настоящее время идентифицировано по крайней мере 50 ростовых факторов. Многие из них секретируются одной клеткой и обеспечивают стимуляцию деления прочих типов клеток, другие стимулируют деление клеток, секретирующих факторы роста. Помимо этого факторы роста влияют на различные аспекты метаболизма и дифференциации клеток. В отсутствие надлежащих факторов роста бо́льшая часть клеток не способна делиться.

4.5.3. Мутации

Любое изменение в последовательности нуклеотидов, в которой отдельными буквами (основаниями) записана информация, хранящаяся в ДНК, называется **мутацией**. Определенные химические факторы и различные формы ионизирующей радиации, такие как рентгеновские и космические лучи и атомная радиация, могут разрушить химические связи в молекуле ДНК. Это приводит к потере сегментов ДНК или к включению неправильных оснований в ДНК в процессе восстановления разрушенных связей. Факторы внешней среды, увеличивающие скорость мутаций, называются **мутагенами**. Даже в отсутствие мутагенов во внешней среде скорость мутаций не равна нулю. Несмотря на процесс пруфридинга, при репликации ДНК происходят ошибки, кроме того, некоторые обычные соединения, присутствующие в клетке, в частности, реакционноспособные формы кислорода, могут вызвать повреждение ДНК, приводя к мутациям.

Типы мутаций

Простейшие типы мутаций называются точечными мутациями. Они происходят, когда одно из оснований заменяется другим. Например, последовательность ЦГТ — это триплет (кодовое слово ДНК), который кодирует аминокислоту аланин. Если гуанин (Г) заменяется аденином (А), то последовательность превращается в ЦАТ, которая кодирует валин. Однако если цитозин (Ц) заменяет тимин (Т), последовательность превращается в ЦГЦ, еще один кодон для аланина, и аминокислотная последовательность, транскрибируемая с мутантного гена, не будет изменена. С другой стороны, если аминокислотный код мутирует так, что начинает обозначать один из трех терминирующих кодов, трансляция информации, записанной в иРНК, будет прекращена в тот момент, когда считывание дойдет до этого кодона. В результате процесс синтеза приведет к созданию укороченного нефункционального белка.

Если мутация изменила единственное кодирующее слово в гене, например, аланин (ЦГТ) заменен валином (ЦАТ), то ген кодирует белок с одной измененной аминокислотой. Какой эффект произведет эта мутация на клетку? Ответ зависит от того, в каком месте гена произошла мутация. Хотя белки состоят из многих аминокислот, их свойства часто зависят от очень небольшой области молекулы, такой, например, как связывающий центр фермента. Если мутация не изменяет конформацию связывающего участка, то в свойствах белка могут произойти незначительные изменения или их вообще может не быть. С другой стороны, если изменяются свойства связывающего участка, то могут наблюдаться существенные перемены в свойствах белка. Например, если белок является ферментом, мутация может изменить его сродство к субстрату или сделать фермент полностью неактивным. Возьмем другую ситуацию, когда мутация происходит в интронном сегменте гена — это не будет оказывать влияния на аминокислотную последовательность, кодируемую в экзонах (пока это не изменит способность интронного сегмента претерпевать нормальный сплайсинг первичного РНК-транскрипта).

При второй основной категории мутаций удаляется или добавляется единственное основание или целый сегмент ДНК. Это может привести к потере целого гена

или группы генов, а также к неправильному считыванию последовательности оснований. Рис. 4.14 показывает, как удаление одного из них влияет на считывание генетического кода. Поскольку код читается как последовательность из трех оснований, удаление одного из них не только изменяет кодовое слово, содержащее это основание, но и приводит к неправильному считыванию всех последующих, сдвигая рамку считывания. Результатом добавления основания тоже является похожее неправильное считывание всех последующих кодовых слов, что часто приводит к появлению белка с аминокислотной последовательностью, которая не соответствует любому функциональному белку.

Какой эффект эти различные типы мутаций производят на функционирующую клетку? Если мутация приводит к потере функции фермента, который включен в путь обеспечения клетки значительной частью химической энергии, то это может привести к ее гибели. Однако ситуация не столь проста, поскольку во второй гомологичной хромосоме клетки содержится второй ген, кодирующий тот же фермент. Этот ген не подвергся мутации и способен образовывать активный фермент. Вследствие этого мутация может приводить к незначительным изменениям в функции клетки или полному их отсутствию. Если оба гена имеют мутации, которые делают их продукт неактивным, то функционирующий фермент не образуется и клетка умирает. В отличие от этого, если фермент вовлечен в синтез определенной аминокислоты, а клетка может получить эту аминокислоту из внеклеточной жидкости, то функция клетки при его отсутствии не изменится.

Обобщая, можно заключить, что мутации могут произвести на клетку один из трех эффектов: 1) не повлиять на функцию клеток; 2) изменить функцию клеток, но быть еще совместимыми с ее ростом и репликацией; 3) привести к смерти клеток.

За одним исключением (это рак, который будет описан ниже), нарушение функции единичной клетки (но не сперматозоида и яйцеклетки), произошедшее в результате мутации, обычно не оказывает значительного влияния, поскольку в организме присутствует много клеток, выполняющих сходные функции. К сожалению, когда мутации происходят в яйцеклетках и сперматозоидах, это приводит к иным последствиям. В этом случае они переходят во все клетки нового организма. Следовательно, мутации в сперматозоидах и яйцеклетках не влияют на тот организм, в котором они происходят, но влияют, и часто катастрофически, на потомков этой клетки. Более того, они могут передаваться некоторым организмам следующего поколения по наследству от индивидов, несущих мутантный ген.

Механизм репарации ДНК

Клетки обладают рядом ферментативных механизмов, обеспечивающих репарацию (ремонт) измененной ДНК. Эти механизмы направлены на повреждения, происходящие только в одной из двух нитей ДНК, так что неповрежденная нить может обеспечить правильное кодирование для восстанавливаемой поврежденной нити. Репарирующий фермент идентифицирует поврежденную область одной из нитей ДНК и отрезает разрушенный сегмент. Затем ДНКполимераза восстанавливает сегмент за счет спаривания с соответствующими основаниями неповрежденной нити так же, как это происходит при репликации ДНК. Если повреждены соседние области в обеих нитях ДНК, возникает долговременная мутация, которая не может быть исправлена с помощью этих механизмов.

Механизм репарации особенно важен для долгоживущих клеток, таких как клетки скелетных мышц, которые не делятся и, следовательно, не реплицируют свою ДНК. Это означает, что одна и та же молекула ДНК должна продолжать функционировать и поддерживать стабильность своей генетической информации до тех пор, пока клетка живет, что может быть и в течение 100 лет. Один из аспектов старения может быть связан с накоплением неисправленных мутаций в таких клетках-долгожителях.

Мутации и эволюция

Мутации вносят вклад в эволюцию организмов. Хотя большинство мутаций не приводит к изменению или ухудшению клеточных функций, очень небольшое их количество может изменять активность белка таким образом, что он становится не менее, а более активным, или же они могут привнести полностью новый тип белковой активности в клетку. Если организм, несущий такой мутантный ген, способен выполнять некоторые



Рис. 4.14. Делеционная мутация, вызванная потерей единственного основания (гуанина) в одной из двух нитей ДНК, вызывает неправильное считывание всех кодовых слов после точки мутации

функции более эффективно, чем тот, у которого нет мутантного гена, он имеет лучший шанс для размножения и передачи этого гена своим потомкам. С другой стороны, если мутация происходит в организме, который функционирует менее эффективно, чем тот, у которого нет мутации, вероятность того, что организм даст потомство и передаст потомкам мутантный ген, снижается. Это и есть принцип **естественного отбора**. Хотя любая единичная мутация, если она способна выжить в популяции, может вызвать лишь небольшие изменения в свойствах клетки, в течение длительного времени может накопиться большое количество небольших изменений, вследствие чего произойдут очень существенные изменения в структуре и функции организма.

Генофонд

Принимая во внимание тот факт, что на Земле живут миллиарды людей и что все гены, закодированные в ДНК, являются объектами мутаций, вполне вероятно, что любой данный ген в результате этих постоянно проходящих мутаций имеет несколько различающуюся последовательность у разных людей. Эти варианты одного и того же гена известны как **аллели**, а количество различных аллелей определенного гена в популяции называется **генофондом**. При зачатии в оплодотворенной яйцеклетке появляются одна аллель каждого гена от отца и одна — от матери. Если обе аллели гена идентичны, говорят, что индивид является **гомозиготой** по данному гену, а если различаются, то индивид — **гетерозигота**.

Набор аллелей, представленных у индивида, называют его **генотипом**. За исключением генов половых хромосом, оба гомологичных гена, наследуемых индивидом, могут быть транскрибированы и транслированы в белки, давая определенные сигналы. Экспрессия генотипа в белки обеспечивает появление специфической структурной и функциональной активности, которая распознается как определенные черты индивида и называется **фенотипом**. Например, голубые и черные глаза отражают фенотипы генов, которые участвуют в образовании пигмента глаз.

Говорят, что конкретный фенотип является **доминантным**, если только одна из двух унаследованных аллелей необходима для появления признака, и **рецессивным**, когда обе наследуемые аллели должны быть одними и теми же — т.е. индивидуум должен быть гомозиготой, чтобы признак был представлен. Например, черный цвет глаз наследуется как доминантный признак, тогда как голубые глаза являются рецессивным. Если индивид получает от одного из родителей аллель гена, контролирующего черный пигмент глаз, то его глаза будут черными. Одной копии аллели черного цвета глаз достаточно, чтобы экспрессировать белки, образующие данный пигмент. В отличие от этого, экспрессия фенотипа голубых глаз происходит только в случае, когда обе аллели у индивида кодируют белок, способный образовывать пигмент голубых глаз. Хотя гены часто описываются как доминантные или рецессивные, доминантность и рецессивность есть наличие или отсутствие активности белков, экспрессируемых генами, которые определяют наблюдаемые характеристики фенотипа.

Генетические болезни

Многие болезни называют генетическими. Это означает, что болезнь обусловлена аномальной структурой или функцией унаследованных мутантных генов, а не является результатом микробной инфекции, действия токсических агентов или неправильного питания. Более 4000 заболеваний связаны с генетическими аномалиями; эти заболевания в настоящее время являются основной причиной детской смертности. Генетические заболевания могут наследоваться как доминантный или рецессивный признак. Рассмотрим несколько примеров.

Семейная гиперхолестеринемия является аутосомным доминантным заболеванием, поражающим одного из 500 индивидуумов. Эти индивидуумы имеют повышенный уровень холестерина в крови из-за дефекта в белке плазматической мембраны, который участвует в удалении холестерина из крови, и, таким образом, имеют повышенный риск развития заболеваний сердца. Наследование лишь одной мутантной аллели от отца или матери достаточно для возникновения этого заболевания.

Муковисцедоз - аутосомное рецессивное заболевание, наиболее распространенная летальная генетическая болезнь среди представителей европейской расы, встречающаяся с частотой примерно один случай на 2000 рождений. Из-за дефекта в механизме транспорта жидкости через мембраны эпителиальных клеток различные пути в легких, кишечнике и репродуктивном тракте становятся трудно проходимыми. Наиболее тяжелые осложнения развиваются в легких и приводят к смерти от дыхательной недостаточности. Для того чтобы это рецессивное заболевание развилось, индивидуум должен унаследовать мутантную аллель от обоих родителей. Индивидуумы, которые являются гетерозиготами, имеют только одну копию мутантной аллели и не имеют симптомов заболевания, поскольку единственной копии нормальной аллели достаточно для производства белка, необходимого для поддержания транспорта жидкости в эпителии. Однако они являются носителями гена, способными передать мутантную аллель своим потомкам.

Семейная гиперхолестеринемия и муковисцедоз являются примерами *заболеваний, вызываемых дефектом одного гена*, так же как и серповидноклеточная анемия, гемофилия, мышечная дистрофия. Двумя другими классами генетических заболеваний являются *хромосомные* и *полигенные заболевания*, для проявления фенотипических признаков которых необходима экспрессия или отсутствие экспрессии множественных генов. Хромосомные болезни являются результатом добавления или делеции хромосом или части хромосомы, происходящих при редукционном делении, когда в период формирования яйцеклеток и сперматозоидов количество хромосом уменьшается от 46 до 23. Классическим примером хромосомной болезни является синдром Дауна (трисомия по 21 хромосоме), при котором оплодотворенная яйце-

клетка получает дополнительную копию (транслокация) 21 хромосомы. Эта аномалия встречается в среднем в одном из каждых 800 рождений и характеризуется задержкой роста и умственного развития. Другие формы хромосомных дефектов проявляются в виде спонтанных абортов (выкидышей).

Полигенные заболевания возникают вследствие взаимодействия множественных мутантных генов, любой из которых сам по себе не вызывает никакого дефекта или оказывает слабый эффект, но когда представлен вместе с другими мутантными генами, то приводит к заболеванию. В эту категорию генетических болезней входит значительная часть основных заболеваний современного общества, таких как диабет, гипертония и рак.

4.6. РАК

Подобно наследственным генетическим заболеваниям, описанным выше, рак возникает вследствие мутаций в генах. Однако за несколькими исключениями рак не является наследственным генетическим заболеванием, которое зависит от мутаций в половых клетках. Большей частью он возникает вследствие мутаций, происходящих в любых клетках в любое время. Как отмечалось ранее, бо́льшая часть мутаций в единственной нерепродуктивной клетке не оказывает влияния на функции всего организма, даже если приводит к смерти этой конкретной клетки. Однако если мутации приводят к дефектам в контрольных системах, регулирующих деление клеток, могут образоваться клетки со способностью к неконтролируемому росту, т.е. раковые, что приводит к развитию болезни.

Рак является второй основной причиной смерти в Америке после заболеваний сердца, приблизительно 25 % всех смертей обусловлено раком. Около 50 % раковых заболеваний развивается в трех органах: легких (28 %), кишечнике (13 %) и груди (9 %). Примерно 90 % раковых заболеваний поражают клетки эпителия и известны под названием карциномы. Остальные происходят из соединительных тканей и называются саркомами; белые клетки крови поражаются лейкемиями и лимфомами.

Ненормальная репликация клеток приводит к образованию их растущей массы, известной как опухоль. Если клетки остаются в одном и том же месте и не проникают в окружающие ткани, говорят, что опухоль доброкачественная. Однако если клетки прорастают в окружающие ткани, нарушают их функции или распространяются на другие области тела за счет циркуляции крови, процесс называют метастазированием. Такая опухоль злокачественная (синоним рака) и может привести к смерти индивида.

Трансформация нормальной клетки в раковую многостадийна. В этот процесс вовлечены изменения не только тех механизмов, которые регулируют репликацию клеток, но и тех, что контролируют инвазивность клетки и ее способность разрушать защитные механизмы организма. (Защитная система организма в норме способна обнаружить и разрушить бо́льшую часть раковых клеток, как только они появятся.) Раковая клетка не возникает в ее полностью злокачественной форме вследствие единственной мутации, но проходит через различные стадии благодаря последовательным изменениям. Вероятность возникновения рака увеличивается с возрастом в результате накопления этих мутаций. Некоторые из ранних стадий трансформации приводят к изменению морфологии клетки; они называются дисплазией, предраковым состоянием, которое может быть обнаружено при микроскопическом исследовании. На этой стадии клетка еще не приобретает способности к неограниченному размножению или внедрению в окружающие ткани.

Как упоминалось выше, ряд агентов окружающей среды, называемых мутагенами, может привести к повреждению ДНК, увеличивая скорость мутаций. Те из них, которые увеличивают раковую трансформацию в клетке, называются канцерогенами. Это, например, соединения, присутствующие в табачном дыме, радиация, некоторые микробы, а также некоторые синтетические соединения, присутствующие в пище, воде и воздухе. Часть этих канцерогенов действуют непосредственно на ДНК, в то время как другие превращаются в организме в те соединения, которые вызывают повреждения ДНК. Подсчитано, что для развития примерно 90 % всех раковых заболеваний требуется участие факторов окружающей среды, причем некоторые из них появляются в окружающей среде благодаря современному образу жизни.

Было идентифицировано большое количество генов, вследствие мутаций вносящих вклад в развитие рака. Они делятся на два класса: доминантные и рецессивные. Доминантные называются онкогенами (от греч. *онкос* масса, опухоль; раздел медицины, имеющий дело с раком, называется онкологией). Онкогены возникают вследствие мутаций нормальных генов, называющихся протоонкогенами. Например, некоторые онкогены кодируют ненормальные формы клеточных рецепторов, связывающих факторы роста, что приводит к развитию состояний, в которых измененный рецептор обеспечивает непрерывный ростовой сигнал в отсутствие связанного ростового фактора. Онкогены рассматриваются как доминантные гены, поскольку для того, чтобы развилось раковое состояние, нужна мутация лишь в одном из двух гомологичных протоонкогенов.

Гены второго класса, вовлеченные в развитие рака, известны как гены – супрессоры опухоли. В немутантном состоянии они кодируют белки, которые ингибируют различные стадии репликации клетки. В отсутствие этих белков или при их неправильном срабатывании репликация клетки не может ингибироваться нормальными сигналами, регулирующими ее рост. Мутация одной из пары аллелей генов - супрессоров опухоли инактивирует его функцию, но при этом нормальный ген гомологичной хромосомы сохраняется и может подавлять развитие опухоли. Клетка может стать раковой в случае, если мутировали обе его аллели. Следовательно, данный фенотип рака является рецессивным.

Одна из наиболее часто встречающихся мутаций в раковых клетках — это мутация в гене - супрессоре опухоли, кодирующем фосфопротеин, известный как p53 (поскольку его молекулярная масса 53 000 Да). В норме p53 функционирует как транскрипционный фактор, который стимулирует транскрипцию гена, кодирующего белок — ингибитор cdc-киназы, необходимой для перехода клетки из G_1- в S-фазу митотического цикла. Концентрация p53 увеличивается в клетках, которые страдают от повреждения своей ДНК, и белок предотвращает их репликацию, выключая клетки, претерпевающие канцерогенные мутации в других генах. Мутации обеих гомологичных копий p53 приводят к потере способности клетки ингибировать пролиферацию поврежденных клеток и, следовательно, обеспечивают одну стадию на пути к полностью злокачественной клетке. Клетки, несущие одну копию мутантного p53, характеризуются повышенным риском перехода в раковое состояние, если оставшийся нормальным ген становится мутантным.

Хотя бо́льшая часть раковых заболеваний не наследуется непосредственно, риск развития рака может увеличиться, если, например, наследуется один мутантный ген p53 и он представлен во всех клетках организма. Поскольку клетки содержат множественные контрольные системы, необходимые для регуляции различных стадий пролиферации, разрушение одной системы хотя и может вызвать предраковое состояние, однако этого обычно недостаточно для образования полностью злокачественной клетки.

Если рак обнаружен на ранних стадиях роста, до того как началось метастазирование, опухоль можно удалить хирургически. Если она метастазировала в другие органы, излечить организм хирургически уже невозможно. Для того чтобы ингибировать размножение злокачественных клеток и разрушить их как до, так и после метастазирования, можно использовать лекарства и радиацию, хотя эти способы лечения к несчастью повреждают и рост нормальных клеток. Некоторые раковые клетки сохраняют способность отвечать на нормальные ростовые сигналы, например, рост ткани грудной железы происходит в ответ на гормон эстроген. Блокируя действие гормонов на гормон-зависимые опухолевые клетки, можно ингибировать их рост. Известна терапия, основанная на стратегии вовлечения иммунной системы. Создание более селективных лекарств и механизмов для борьбы с раковыми клетками — это одна из тех возможностей, которые могут возникнуть благодаря генной инженерии.

4.7. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

С момента открытия структуры ДНК в начале 50-х гг. прошлого века были созданы методы, которые позволяют ученым не только определять последовательность оснований в определенных молекулах ДНК, но и модифицировать их благодаря добавлению или удалению специфических оснований и, таким образом, контролируемым путем изменять информацию, кодируемую ДНК. С использованием этих технических приемов становится возможным успешно заменять мутантные гены нормальными в определенных клетках. Мы заканчиваем эту главу обсуждением методов, с помощью которых можно исследовать ДНК и манипулировать этой молекулой.

Для того чтобы воздействовать на ген, его нужно идентифицировать в геноме, выделить в достаточных количествах для определения в нем последовательности оснований, а затем снова встроить в живую клетку. Для выполнения каждой из этих стадий используется несколько методов.

Одним из ключевых факторов в решении каждой из данных проблем является существование класса бактериальных ферментов, называемых *рестрикционными нуклеазами* (*рестриктазы*). Они связываются со специфическими последовательностями ДНК длиной от четырех до шести нуклеотидов - сайтами (участками) рестрикции. В этих участках ферменты разрезают каждую из двух нитей ДНК. Поскольку вдоль большой молекулы ДНК располагается огромное количество участков рестрикции и имеется ряд рестрикционных нуклеаз с различной специфичностью к этим участкам, использование этих ферментов приводит к появлению ряда малых фрагментов ДНК различной длины. Некоторые из них могут содержать полную последовательность гена, в то время как большинство — только его часть. Это уменьшение размера фрагментов ДНК позволяет проводить различные процедуры, которые не могут быть совершены на очень больших молекулах интактной ДНК.

Одно из прикладных применений рестрикционных нуклеаз — это метод, называемый ДНК-фингерпринтингом (отпечаток ДНК). Его можно использовать для идентификации индивида (например, личности, которая участвовала в преступлении), проведя анализ крови или фрагментов тканей, обнаруженных на месте преступления. ДНК, полученная из образцов этого биологического материала, подвергается перевариванию рестрикционными нуклеазами, в результате чего образуются фрагменты ДНК различной длины. Их разделяют с использованием метода, называемого электрофорезом в геле. В этом случае фрагменты ДНК помещают на одну из сторон геля, после чего через гель пропускается электрический ток, который вызывает перемещение фрагментов ДНК со скоростями, зависящими от их размера и заряда. Это приводит к разделению фрагментов в геле на полосы, располагающиеся в разных местах. Поскольку нет двух индивидов (за исключением двух идентичных близнецов), наследующих одинаковую комбинацию аллелей и имеющих одинаковую последовательность нуклеотидов в ДНК, из ДНК разных индивидов получают различные по размеру рестрикционные фрагменты. Сравнение образцов с образцами из ткани подозреваемого можно использовать для установления того, принадлежат ли они одному индивиду.

Рестрикционные ферменты позволяют также разрезать и сшивать гены, находящиеся в различных моле-

кулах ДНК. Это возможно благодаря тому, что рестрикционные нуклеазы определенным образом разделяют две нити ДНК. Нити разрезаются в нескольких различных точках (рис. 4.15) так, что конец одной из них имеет короткую неспаренную последовательность оснований, комплементарную неспаренному концу нити на другом конце разрыва. Это приводит к появлению фрагментов ДНК с «липкими» концами, которые могут спариваться. Если определенный фрагмент, содержащий ген или сегмент интересующего гена, удается идентифицировать и выделить, то его можно встроить в другую молекулу ДНК, давая возможность неспаренным концам фрагмента образовывать гибриды с неспаренными концами этой другой ДНК, обработанной той же нуклеазой. Затем используется фермент лигаза, обеспечивающий ковалентное связывание разрезанных концов, что приводит к встраиванию фрагмента ДНК во вторую молекулу ДНК. Этот подход, получивший название **трансфекции**, может быть использован для встраивания ДНК одного организма в ДНК другого. Организм, в который ДНК была трансфецирована, называется **трансгенным**.

Основная проблема появляется в тот момент, когда фрагменты ДНК должны быть введены в живую клетку, поскольку такие большие молекулы не могут проходить через клеточную мембрану. Для ее преодоления фрагменты ДНК встраивают в ДНК вирусов, способных проникать в клетку хозяина, перенося в них модифицированную ДНК.

Репликация трансфецированной ДНК, встроенной в бактерию, обеспечивает появление добавочных копий ДНК, или клонированной ДНК, каждый раз, когда бактерия делится. Эти копии могут быть выделены в количествах, достаточных для определения их последовательности. Однако бактериальная ДНК не имеет интронов и у бактерий отсутствуют сплайсеосомы, необходимые для удаления интронных сегментов ДНК. Таким образом, бактерии не способны использовать трансфицированные интронсодержащие ДНК эукариотических организмов для синтеза белка. Сегменты ДНК без интронов, называемые кДНК, или комплементарная ДНК, могут быть извлечены из выделенной сплайсированной иРНК, не содержащей интронов. С помощью фермента вирусов (обратная транскриптаза) выделенную иРНК можно использовать как матрицу для синтеза комплементарной нити ДНК. Эта кДНК может быть трансфицирована в бактерии, которые затем используют их для синтеза белка.

Трансфекция человеческих генов в форме их кДНК в бактерии позволяет производить белки человека в больших количествах. Например, ген инсулина может быть трансфецирован в бактерию, где транскрибируется в белок инсулин. Этот белок затем может быть выделен из трансфецированных бактерий и использован для лечения тех форм диабета, при которых больные не способны синтезировать инсулин.

Другая генно-инженерная процедура, используемая при изучении ДНК, включает создание трансгенных

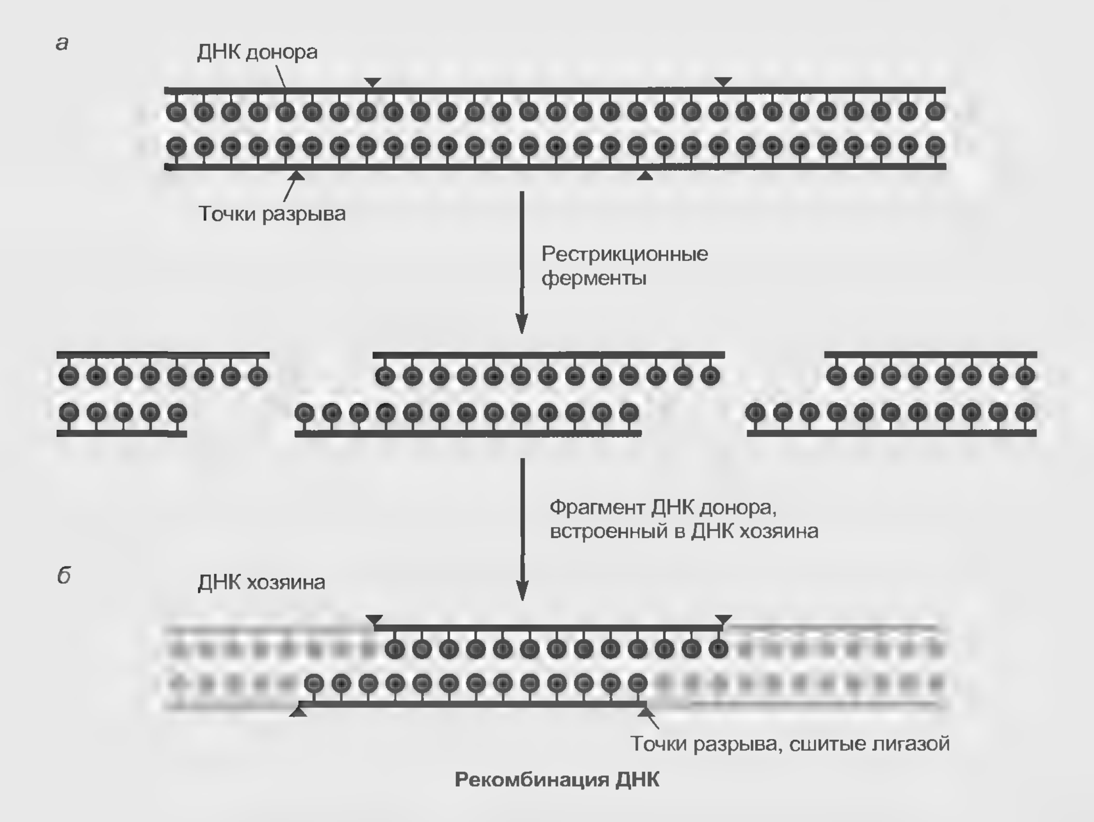


Рис. 4.15. Основы генной трансфекции. (а) Бактериальные рестрикционные ферменты разрушают две нити ДНК в различных точках, обеспечивая появление концов со свободными (неспаренными) основаниями, которые комплементарны друг другу. (*б*) Сегмент ДНК, содержащий один или более генов из одного организма (донор) может быть встроен в ДНК другого организма (хозяин) с использованием одних и тех же рестрикционных ферментов, что обеспечивает комплементарные разрывы в ДНК хозяина, с которой может быть связана ДНК донора

животных, главным образом мышей, у которых определенный ген репродуктивных клеток инактивирован или удален, в результате чего образуется организм с нокаутом генов. Отсутствие экспрессии генов может наблюдаться у потомков этих мышей, и это позволяет понять, каковы нормальные функции отсутствующего белка. Трансгенная техника может быть использована для образования клеток, которые синтезируют определенный белок в избыточных количествах.

Можно надеяться, что методы генной инженерии когда-нибудь дадут возможность заменять мутантные гены человека на нормальные и, таким образом, обеспечат лечение генетических болезней.

Резюме

Генетический код

1. Генетическая информация кодируется в нуклеотидной последовательности молекул ДНК. Единичный ген содержит либо информацию, которая через иРНК определяет аминокислотную последовательность специфического белка, либо информацию для образования рРНК, тРНК или малой иРНК, которая обеспечивает сборку белка.

2. Генетическая информация переносится от ДНК к иРНК в ядре (транскрипция), затем иРНК выходит в цитоплазму, где ее информация используется для синтеза белков (трансляция).

3. Слова в генетическом коде ДНК состоят из трехнуклеотидных последовательностей оснований, которые определяют единственную аминокислоту. Последовательность, состоящая из трехбуквенных кодовых слов, расположенных вдоль гена, определяет порядок аминокислот в белке. Аминокислоту может определять более чем одно кодовое слово.

Синтез, деградация и секреция белков

1. Табл. 4.1 описывает процессы, которые происходят на пути от ДНК к синтезу белка.

2. Транскрипция включает формирование первичного РНК-транскрипта за счет спаривания оснований с матричной нитью ДНК, содержащей единичный ген, и удаление интронных сегментов сплайсеосомами с образованием иРНК, которая перемещается в цитоплазму.

3. Трансляция иРНК происходит в рибосомах в цитоплазме путем спаривания оснований между антикодонами тРНК, сцепленными с единичными аминокислотами, с соответствующими кодонами иРНК.

4. Шапероны помогают сворачивать большие белки, обеспечивая их надлежащую конформацию, как только они освобождаются из рибосом.

5. Белковые транскрипционные факторы активируют или подавляют транскрипцию специфических генов за счет связывания с областями ДНК, которые взаимодействуют с промоторной областью гена.

6. Концентрация определенного белка в клетке зависит: 1) от скорости транскрипции его гена; 2) скорости инициации синтеза белка на рибосоме; 3) скорости, с которой деградирует иРНК; 4) скорости расщепления белка ферментами, ассоциированными с протеосомами; 5) скорости секреции белка из клетки.

7. Белки, секретируемые клеткой, проходят через ряд последовательных стадий, представленных на рис. 4.10. Направление белка по секреторному пути зависит от присутствия сигнальной последовательности аминокислот, которая первой выходит из рибосомы во время синтеза.

Репликация и экспрессия генетической информации

1. Клетки человека содержат 46 хромосом, в состав которых входят 44 аутосомы и две половые хромосомы. В результате оплодотворения от каждого родителя в зиготу попадает 22 хромосомы (каждая хромосома дополняется гомологичной) и одна половая хромосома

2. Когда клетка делится, молекулы ДНК в каждой из 46 хромосом реплицируются, в каждую дочернюю клетку переходит по одной копии ДНК, так что обе клетки получают одинаковый полный набор генетических инструкций.

3. В процессе репликации ДНК происходит спаривание оснований каждой из двух разъединенных и раскрученных нитей ДНК с основаниями свободных дезоксирибонуклеозидтрифосфатов. ДНКполимераза соединяет нуклеотиды, образуя две молекулы ДНК, по одной на каждой исходной нити ДНК.

4. К концам реплицирующейся молекулы ДНК в некоторых клетках присоединяются теломеры. В отсутствие теломеров длина ДНК уменьшается с каждой репликацией.

5. Пруфридинг помогает предотвратить появление ошибок при репликации ДНК.

6. Деление клетки состоит из деления ядра (митоз) и цитоплазмы (цитокинез), процесс длится около 1 ч. Период между делениями (интерфаза) делится на три фазы: G_1, S и G_2.

7. Во время S-фазы происходит репликация ДНК, образуются две идентичные сестринские хроматиды, соединенные центромерой.

8. Во время митоза происходят следующие процессы.

8.1. Хроматин конденсируется, образуя высокоспирализованные хромосомы.

8.2. Центромеры каждой хромосомы прикрепляются к веретенообразным волокнам, исходящим из центриолей, которые мигрировали к противоположным полюсам ядра.

8.3. Когда клетки делятся на две дочерние, две хроматиды каждой хромосомы разделяются и перемещаются к противоположным полюсам клетки. После деления конденсированные хроматиды деспирализуются, превращаясь в развернутую интерфазную форму.

9. Вход в S- и M-фазы клеточного цикла контролируется киназами клеточного цикла (cell division cycle kinase — cdc-киназами). Эти ферменты активируются при повышении концентрации белков циклинов, которые быстро разрушаются, когда клетка проходит через каждую из этих точек контроля.

10. Внеклеточные ростовые факторы действуют на клетку, обеспечивая появление внутриклеточных сигналов, которые регулируют скорость клеточной пролиферации.

11. Мутагены изменяют молекулы ДНК, обеспечивая добавление или делецию нуклеотидов или сегментов ДНК. В результате последовательность нуклеотидов изменяется — это называется мутацией.

11.1. Мутация может вызвать незначительные изменения в функции клетки, модифицировать функцию клетки, но не нарушить ее рост и репликацию или привести к смерти клетки.

11.2. Мутации, происходящие в яйцеклетках и сперматозоидах, передаются всем клеткам нового организма и, возможно, некоторым организмам будущих поколений.

12. Механизм репарации ДНК важен для предотвращения накопления мутаций, в частности, в клетках-долгожителях, которые не делятся.

13. В популяции существует много различных форм каждого гена, называемых аллелями. Гомозиготные индивиду-

умы имеют две идентичные аллели определенного гена, тогда как гетерозиготы — две различные аллели гена.

14. Фенотипические признаки, обеспечиваемые генами, называются доминантными, если для их проявления достаточно только одной копии из двух унаследованных аллелей. Признаки называются рецессивными, если для их проявления от обоих родителей должна быть унаследована одна и та же аллель.

15. Генетические болезни являются результатом наследования мутантных генов. Они могут быть результатом мутации одного гена, например, потери или добавления хромосомных сегментов. Генетические болезни могут быть полигенными, когда для возникновения болезни необходим более чем один мутантный ген.

Рак

1. Раковые клетки характеризуются способностью к неограниченному размножению и метастазированию в других частях тела с образованием множественных опухолей.

1.1. Мутации в протоонкогенах и генах — супрессорах опухолей могут привести к возникновению рака. В немутантном состоянии эти гены кодируют белки, которые функционируют на разных стадиях в системах контроля, обеспечивающих регуляцию репликации клетки.

1.2. Для трансформации нормальной клетки в раковую необходима более чем одна мутация.

Генная инженерия

1. Используя бактериальные рестрикционные нуклеазы, можно вырезать сегменты ДНК из одной клетки и вставить в ДНК другой клетки, т.е. провести трансфекцию, создав трансгенный организм.

2. Трансфекция генов человека в бактерии обеспечивает механизм для производства больших количеств экспрессируемого белка, который может быть выделен и использован для лечения болезни (например, производство инсулина).

3. Анализ электрофореграммы ДНК фрагментов ткани, образованных путем расщепления ДНК нуклеазами, является основой для метода фингерпринтинга ДНК, используемого при идентификации личности.

4. Экспериментальные методы, позволяющие селективно удалить или инактивировать специфический ген, предоставляют возможность создать организм с нокаутом (выключением) генов, который может быть использован для изучения функциональных последствий потери активности генов.

Вопросы для повторения

1. В каком направлении идет поток информации во время синтеза белка?
2. Как генетический код в ДНК записывает аминокислотную последовательность белка?
3. Перечислите четыре нуклеотида, присутствующие в иРНК.
4. Опишите основные события в транскрипции генетической информации на иРНК.
5. Каковы различия между экзоном и интроном?
6. Какова функция сплайсосомы?
7. Укажите место сборки субъединиц рибосомы.
8. Какова роль тРНК в сборке белка?
9. Опишите события, происходящие на поверхности рибосомы при трансляции белка.
10. Какова функция шаперонов?
11. Опишите эффект транскрипционных факторов на транскрипцию генов.
12. Перечислите факторы, которые регулируют концентрацию белка в клетке.
13. Какова функция сигнальной последовательности белка? Как она образуется и где находится?
14. Опишите путь, который приводит к секреции белков из клетки.
15. Какова функция комплекса Гольджи?
16. Опишите структуру хроматина, укажите число и типы хромосом, обнаруженных в клетке человека.
17. Опишите механизм репликации ДНК.
18. Что такое теломер и какова его функция?
19. Перечислите основные события митоза и цитокинеза.
20. Какова роль cdc-киназ и циклинов в регуляции деления клетки?
21. Опишите функцию ростовых факторов.
22. Перечислите несколько способов, с помощью которых путем мутации может быть изменена генетическая информация.
23. Как делеция одного основания в гене влияет на синтезированный белок?
24. Назовите три основных типа эффектов, которые мутации могут оказать на функцию клетки.
25. Опишите механизм репарации ДНК.
26. Укажите различия между гомозиготой и гетерозиготой в терминах аллелей.
27. Каковы различия между фенотипами, которые наследуются как доминантный и рецессивный?
28. Охарактеризуйте раковую клетку.
29. Назовите различия между злокачественной и доброкачественной опухолью.
30. Назовите различия между онкогеном и геном — супрессором опухоли.
31. Опишите свойства бактериальных рестрикционных нуклеаз и их роль в трансфекции генов.
32. Опишите процесс фингерпринтинга ДНК.
33. Чем последовательность оснований в молекуле кДНК отличается от последовательности оснований в гене, от которого она происходит?

Общие вопросы

1. Последовательность оснований в части одной цепи ДНК АГТГЦААГТЦТ. Предскажите:

а) последовательность оснований в комплементарной нити ДНК;

б) последовательность оснований в РНК, транскрибируемой с показанной последовательности.

2. Триплетный код в ДНК для аминокислоты гистидина ГТА. Предскажите кодон иРНК для этой аминокислоты и тРНК антикодон.

3. Если белок содержит 100 аминокислот, сколько нуклеотидов будет представлено в гене, который кодирует этот белок?

4. Почему химические агенты, которые ингибируют полимеризацию тубулина ингибируют деление клетки?

5. Почему соединения, которые ингибируют репликацию ДНК, потенциально полезны при лечении рака? Каковы некоторые ограничения в применении таких соединений?



АНДРЕЙ КАМКИН

Раздел II

ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЕЙ

5 ГЛАВА СТРОЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Мембрана клетки представляет собой липидный бислой, который пронизан интегральными белками и имеет поверхностно расположенные периферические белки. Фосфолипиды мембран — преимущественно фосфоглицериды, у которых одна из гидроксильных групп глицерина этерифицирована не жирной, а фосфорной кислотой. Фосфоглицериды — это амфипатические соединения, содержащие полярную голову и два неполярных углеводородных хвоста. Структура мембран подвижна, для чего введено понятие «текучесть мембраны». Эта текучесть связана с внутримолекулярной и межмолекулярной подвижностью фосфолипидов. Белки асимметрично распределены в липидном бислое. Они выполняют разнообразные функции и обладают вращательной и поступательной диффузией в бислое. Снаружи мембраны окружены клеточной оболочкой, в состав которой входят углеводные компоненты гликолипидов, гликопротеидов и кислые мукополисахариды. Клеточные мембраны и оболочки клеток играют важную роль в образовании межклеточных контактов, т. е. обеспечивают их адгезию. Многие эксперименты по изучению проницаемости мембран клеток были выполнены на искусственных мембранах.

5.1. ТЕОРИИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

То, что существует мембрана, окружающая биологическую клетку, было предположено в 1855 г. К. У. Негели (K. W. Nageli), который обнаружил, что неповрежденные клетки могут изменять свой объем при изменении осмотического давления окружающего раствора. Он объяснил это явление существованием полупроницаемой мембраны, что доказал в 1877 г. В. Пфеффер (W. Pfeffer).

Начало развития представлений о молекулярной организации биологической мембраны относится к 1902 г., когда Е. Овертон (E. Overton) на основании того, что вещества, растворимые в липидах, легко проникают через клеточную мембрану, предположил, что она состоит из тонкого слоя липидов.

Дальнейший этап развития представлений о молекулярной организации биологической мембраны относится к 1925 г., когда Е. Гортер (E. Gorter) и Ф. Грендел (F. Grendel) опубликовали результаты работы, выполненной на липидах, экстрагированных из эритроцитов. Е. Гортер и Ф. Грендел обнаружили, что площадь монослоя, занимаемого экстрагированными липидами, вдвое больше суммарной площади эритроцитов, из которых они экстрагированы. На основании этих данных был сделан вывод о том, что липиды в мембране расположены в виде бислоя (двойного слоя). Вместе с тем, необходимо отметить элемент случайности в этой теории. Е. Гортер и Ф. Грендел допустили ошибку, экстрагируя эритроциты ацетоном, который не полностью извлекает все липиды. Кроме того, они дали заниженную оценку площади поверхности эритроцитов, используя для ее определения высушенные клетки. В настоящее время очевидно, что, если бы опыты были поставлены правильно, они не дали бы того результата, который был реально получен, поскольку часть поверхности эритроцита занята не липидами, а белком. Несмотря на эту критику, представление о двойном липидном слое как о полупроницаемом барьере, окружающем клетку, привлекло внимание биологов того времени и подтолкнуло их к дальнейшим исследованиям.

Наконец, в 1935 г. Дж. Даниэлли (J. F. Danielli) и Х. Давсон (H. Davson) предложили модель молекулярного строения мембраны, которая не претерпела существенных изменений до настоящего времени. Эти ученые обратились к данным, свидетельствующим о том, что в клеточной мембране могут находиться и белковые молекулы, встроенные в липидный бислой. Например, ряд свойств мембран, таких как растяжимость, эластичность и способность к сокращению, можно было объяснить лишь наличием в ее структуре белковых молекул и, прежде всего, фибриллярных белков. Кроме того, было установлено, что поверхностное натяжение мембран крупных клеток и монослоя липидов на поверхности раздела «липид—вода» сильно отличается. Было предположено, что низкое поверхностное натяжение клеточной мембраны обусловлено наличием белковых структур, входящих в ее состав или покрывающих мембрану. Дальнейшие исследования показали, что добавление к липидам небольшого количества белка резко снижает поверхностное натяжение. Согласно модели Дж. Даниэлли и Х. Давсона мембрана имеет два слоя молекул фосфолипидов, которые расположены так, что гидрофильные области молекул направлены наружу, а гидрофобные концы к центру. Поскольку длина липидных молекул равна примерно 3 нм, а толщина монослоя белка не превышает 1 нм, то толщина клеточной мембраны оценивалась примерно в 8 нм. При этом считалось, что на одну молекулу белка приходится приблизительно 75 – 90 молекул липидов.

Последующие исследования, выполненные с помощью электронного микроскопа в 1959 г. Дж. Робертсоном (J. D. Robertson), подтвердили правильность этой модели. До исследований Дж. Робертсона в работах

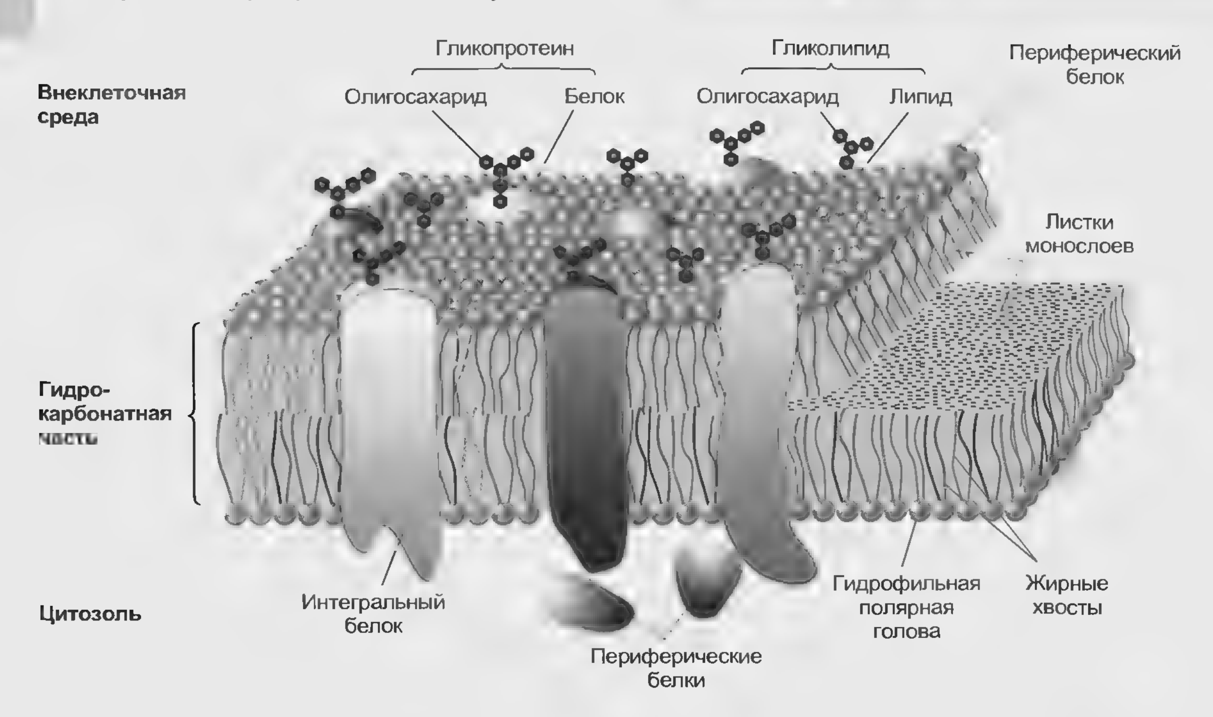


Рис. 5.1. Схематическое изображение структуры цитоплазматической мембраны

рассматривали только цитоплазматическую мембрану. Он увидел, что внутри клетки существует много структур, окруженных мембранами, и все эти мембраны одинаковы. Им была выдвинута **теория ординарной,** или **унитарной, мембраны**. По мнению Дж. Робертсона, основной единицей всех мембранных структур является трехслойная структура толщиной 7,5—9 нм. Эта элементарная мембрана состоит из одного бислоя фосфолипидов, покрытого с внутренней стороны (со стороны цитоплазмы) слоем фибриллярного белка, а с наружной — мукополисахаридами или мукопротеидами.

В конце двадцатого столетия произошел значительный прогресс в развитии представлений о молекулярной организации биологических мембран. Дальнейшие подтверждения существования двойного фосфолипидного слоя были получены с помощью дифракции рентгеновских лучей, метода, который не требовал химического воздействия на препарат. Хорошие дифракционные картины демонстрируют системы с повторяющимися структурами. Профили электронной плотности ясно показали, что две молекулы фосфолипида расположены «хвост к хвосту», причем электроноплотные фосфатные группы, разделенные цепями жирных кислот, находятся друг от друга на расстоянии 4 нм.

Результаты, полученные при исследовании расположения полярных голов фосфолипидов методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР), также подтверждают гипотезу двойного слоя.

На рис. 5.1 приведена современная схема строения цитоплазматической мембраны, окружающей клетку. Бислой фосфолипидов представляет собой основную структуру мембраны клетки и состоит из двух листков молекул фосфолипидов. В него включены нелипидные соединения, представленные интегральными и поверхностными белками. Углеводные компоненты, связанные с белками, представляют собой гликопротеины, а связанные с липидами являются гликолипидами.

Гидрофильные области молекул фосфолипидов содержат полярные группы, взаимодействующие с молекулами воды и формирующие гидратные оболочки. На полярных группах молекул фосфолипидов мембраны адсорбированы белковые цепочки, которые в форме глобул покрывают двойной слой фосфолипидов с обеих сторон, придавая ему эластичность и устойчивость к механическим повреждениям, а также низкое поверхностное натяжение. Полярные группы молекул глобулярных белков направлены наружу, в сторону водной фазы, а неполярные - в сторону липидов. К полярным группам относятся аминная, карбоксильная, фосфатная, гидроксильная, карбонильная и некоторые другие.

Гидрофобные концы молекул фосфолипидов не содержат полярных групп и не взаимодействуют с молекулами воды. Обычно они представлены насыщенными углеводородными цепями органических кислот.

5.2. ЛИПИДЫ МЕМБРАН

Различные биологические мембраны различаются как по содержанию липидов, так и по составу липидной фракции.

5.2.1. Типы липидов в мембране

Наиболее часто встречающиеся **липиды мембран** это **глицерин-** и **сфингозинзамещенные** липиды. Кроме того, это **гликолипиды** и представители стероидов — **стерины**.

Структурной основой производных глицерина является замещенный трехатомный спирт глицерин. **Фосфо-**

липиды мембран – это преимущественно фосфоглицериды (рис. 5.2). Интересно, что эти соединения в организме встречаются практически только в биологических мембранах. В фосфоглицеридах одна из первичных гидроксильных групп глицерина (группа 3 на рис. 5.2) этерифицирована не жирной, а фосфорной кислотой. Другими словами, основой для их построения является не глицерин, а глицерофосфорная кислота. Две другие гидроксильные группы глицерина (группы 1 и 2 на рис. 5.2) представляют собой остатки жирных кислот. Молекулы всех фосфоглицеридов содержат **полярную голову** и **два неполярных углеводородных хвоста**. Поэтому они называются **амфипатическими**, т. е. совмещающими свойства и гидрофильности, и гидрофобности. Фосфоглицериды отличаются друг от друга главным образом по Х-группе полярной головы молекулы (см. рис. 5.2). Наиболее простым типом фосфоглицеридов является **фосфатидная кислота**, не имеющая Х-группы. В клетках она содержится в малом количестве и является промежуточным продуктом в биосинтезе других фосфоглицеридов. Наиболее часто встречающиеся фосфоглицериды и их структура приведены на рис. 5.3. Если в положении 3 у глицерина (см. рис. 5.2) находится остаток фосфорной кислоты, то соответствующее соединение называют **фосфатидиловой кислотой**.

В наибольшем количестве в организме человека и животных встречаются такие фосфоглицериды, как **фосфатидилэтаноламин** и **фосфатидилхолин**. Они метаболически связаны друг с другом и содержат в качестве Х-группы аминоспирты этаноламин (остаток фосфоэтаноламина) и холин (остаток фосфохолина). В **фосфатидилсерине** фосфорная кислота этерифицирована гидроксильной группой серина фосфосерина. В **фосфатидилинозите** Х-группой служит шестиуглеродный сахароспирт инозит (остаток фосфорного эфира инозита). В **фосфатидилглицерине** роль Х-группы играет остаток эфира глицерофосфата. Близок к нему более сложный липид кардиолипин, представляющий собой **дифосфатидилглицерин**, в котором роль Х-группы играет фосфатидилглицерофосфат.

Роль полярной Х-группы фосфатидов может играть также молекула сахара. Эти гликофосфоглицериды, или фосфатидилсахара, обнаружены в растениях и микроорганизмах. Их не следует путать с гликолипидами, в молекуле которых тоже находится сахар, но отсутствует фосфорная кислота.

Структурной основой **сфингозинзамещенных липидов** является аминоспирт сфингозин. Сфинголипиды обнаружены в мембранах растительных и животных клеток; особенно богата ими нервная ткань и, в частности, мозг. Самым распространенным сфинголипидом является сфингомиелин, содержащий холин. Так же как и у всех других сфинголипидов, один из его углеводородных хвостов – длинная цепь сфингозина, а другой – этерифицированная жирная кислота. Таким образом, в отношении конформации сфинголипиды весьма сходны с фосфоглицеридами в том смысле, что их молекулы также содержат полярную голову и два неполярных хвоста.

Рис. 5.2. Общая структура фосфоглицеридов. В положении 2 обычно находится ненасыщенная жирная кислота. Структура демонстрирует амфипатическую природу соединения

У гликолипидов голову молекулы образуют полярные гидрофильные углеводные группы, чаще всего D-галактоза.

В состав мембраны входит и холестерин. Он относится к одному из классов стероидов, а именно, к стеринам. Холестерином богаты плазматические мембраны всех животных клеток. В меньшем количестве он содержится в мембранах митохондрий и эндоплазматического ретикулума.

5.2.2. Текучесть бислоя

В физиологических условиях мембраны обладают динамическими свойствами. Липидный бислой по существу является вязкой жидкостью и характеризуется текучестью. **Текучесть** представляет собой макроскопическую характеристику всего липидного бислоя; ее величина обратна **вязкости**. Поскольку липидный би-

Фосфатидилсерин

Фосфатидилхолин

Дифосфатидилглицерин (кардиолипин)

Фосфатидилинозитол

Фосфатидилэтаноламин

Рис. 5.3. Структура фосфоглицеридов, найденных в мембране клетки. Положения жирных кислот отмечены как R_1 и R_2

слой обладает текучестью, он, следовательно, имеет низкую вязкость. В зависимости от температуры и химического состава мембраны текучесть может быть высокой или низкой. Текучесть липидного бислоя у теплокровных животных имеет небольшое значение, поскольку температура внутренней среды организма более или менее постоянна. Однако у холоднокровных животных текучесть мембраны имеет принципиальное значение, поскольку при понижении температуры вязкость липидного бислоя увеличивается и, следовательно, текучесть уменьшается. Такие изменения динамических свойств мембраны, наряду с рядом других, приводят к тому, что при низких температурах жизнь холоднокровных животных замирает.

Вместе с тем вязкость фосфолипидного бислоя обусловлена двумя видами **подвижности** на уровне молекул фосфолипидов, которые обладают двумя видами движений: **внутримолекулярным** и **межмолекулярным**.

К внутримолекулярной подвижности относится относительная подвижность цепей жирных кислот и участков полярной головки, связанная с гибкостью цепей. Гибкость, в свою очередь, связана с возможностью вращения химических группировок относительно одинарной связи. Это так называемая **конформационная подвижность**.

Вращательная диффузия – вращение молекулы вокруг своей продольной (длинной) оси, поскольку в вязкой среде «веретено» в плоскости мембраны легче вращается вокруг продольной оси, чем вокруг поперечной.

Вращение вокруг поперечной (короткой) оси теоретически возможно, но в этом случае центр вращения, присущий фосфолипидам находится близко к поверхности. Вращение происходит как бы около «шеи» молекулы. В этой области молекулы стиснуты и движение ограничено. Хвосты в этом случае могут совершать маятникообразные движения, но центр вращения будет находиться вверху. Именно поэтому центральная часть бислоя обладает большей текучестью, чем области цепей жирных кислот, которые расположены ближе к полярной голове молекулы фосфолипида.

Межмолекулярное движение представляет собой латеральную диффузию целых фосфолипидных молекул и, по-видимому, происходит путем обмена двух молекул липидов местами.

5.3. БЕЛКИ, СВЯЗАННЫЕ С БИСЛОЕМ ЛИПИДОВ

Все мембраны, помимо фосфолипидов, содержат и белки. Хотя Дж. Даниэлли и Х. Давсон, обсуждая способ связывания белка с двойным слоем липидов, не-

пользовали термин «мозаичный», они отвергли предположение о том, что пленка растянутого белка покрывает ту или иную сторону мембранного бислоя липидов. Мысль о растянутых молекулах белка, находящихся в конфигурации β-слоя, стала составной частью гипотезы «элементарной мембраны», выдвинутой Дж. Робертсоном. Однако в дальнейшем было показано, что мембранный белок находится преимущественно в виде α-спирали, а не β-слоя. В настоящее время признано, что существуют белки и связанные с обеими сторонами мембраны, и пронизывающие насквозь двойной липидный слой.

В зависимости от метода, применяемого для отделения белков от мембран, мембранные белки причисляют к одной из двух обширных групп. Первая группа это **периферические**, или **внешние**, **белки**, переходящие в надосадочную жидкость при отмывании мембран буферными растворами с различными значениями pH или ионной силы либо растворами, содержащими комплексообразующие вещества, такие как EDTA или EGTA. Вторая группа – это **интегральные**, или **трансмембранные**, **белки**, сохраняющие связь с мембранами и после проведения указанных операций; поэтому для их освобождения необходимо сначала разрушить структуру фосфолипидного двойного слоя.

5.3.1. Интегральные мембранные белки

В 1972 г. С. Сингер (S. Singer) и Г. Николсон (G. Nicolson) первыми описали интегральные белки. В настоящее время накоплено множество данных, полученных на молекулярном уровне, из которых следует, что эти белки чрезвычайно разнообразны по своей структуре. Они асимметрично распределены в бислое. Подавляющее большинство интегральных белков многократно пересекают липидный бислой – это зигзагообразные белки. Они выполняют множество различных функций. Интегральные белки выступают в роли гидролитических ферментов, рецепторов клеточной поверхности, окислительно-восстановительных компонентов транспортной системы электронов и в качестве специфических белков-переносчиков.

Из гистологических исследований известно, что в гликозилированных интегральных белках область, содержащая углеводы, расположена либо на клеточной поверхности, либо внутри полости эндоплазматического ретикулума или комплекса Гольджи.

Многие известные интегральные белки содержат в своих полипептидных цепях последовательности гидрофобных аминокислот (рис. 5.4). Однако некоторые связаны с липидным бислоем по иному механизму. Часть интегральных белков ковалентно связана с липидами.

В настоящее время большой интерес исследователей вызывает изучение конформации белков мембран. Многие важные процессы, такие как окислительное фосфорилирование, активный транспорт веществ, химические реакции при фотосинтезе, проведение нервного импульса, движение цитоплазмы и другие, сопровождаются или вызываются изменением способа укладки полипептидной цепи, т.е. изменением конформации белковых молекул в мембранах.

5.3.2. Подвижность мембранных белков в плоскости бислоя

Подвижность мембранных белков была впервые продемонстрирована в 1970 г. в ставших теперь классическими опытах, проведенных К.Д. Фраем (C.D. Frye) и М. Эдидиным (M.J. Edidin). Авторы метили клетки мыши и человека соответствующими специфическими антителами, которые были конъюгированы с флуоресцентными красителями разного цвета. Затем было индуцировано слияние клеток, после чего ученые наблюдали перемещение окрашенных молекул по поверхности клетки, продолжавшееся до тех пор, пока они не распределились равномерно по поверхности слившихся клеток.

В настоящее время установлено, что белки способны к вращательной, латеральной и трансмембранной подвижности.

5.4. ВНЕМЕМБРАННЫЕ ПОВЕРХНОСТНЫЕ СТРУКТУРЫ

При электронно-микроскопических исследованиях на некоторых клетках животных обнаруживаются волокнистые оболочки, покрывающие клеточную мембрану. Они мягки и эластичны и во многих тканях обладают адгезионными свойствами.

Химическая природа некоторых главных компонентов оболочек клеток млекопитающих в настоящее время уже известна и продолжает интенсивно изучаться, так как они участвуют в образовании контактов между соседними клетками. Клеточные поверхности представляют собой высокоорганизованные структуры, содержащие специфические центры узнавания. Если, например, клетки почек отделить друг от друга и затем дать возможность расти в культуре ткани, то они снова соединятся, а если их перемешать, например, с клетками печени, то будут даже «выискивать» друг друга. Для нормальных клеток млекопитающих характерен упорядоченный рост в культуре ткани. Это происходит благодаря контактному торможению. Именно оно обеспечивает рост культур в форме клеточных монослоев и препятствует беспорядочному нагромождению клеток друг на друга. В клеточных оболочках локализуются клеточные и тканевые антигены, участвующие в отторжении чужеродных трансплантатов. Поверхность клетки играет также важную роль во многих других типах межклеточных взаимодействий, примером которых могут служить синаптические контакты.

Главные компоненты клеточных оболочек высших организмов представлены: 1) **углеводными компонентами гликолипидов**, в частности цереброзидов и ганглиозидов; 2) **гликопротеидами**; 3) **кислыми мукополисахаридами**. Ганглиозиды и другие гликолипиды рас-

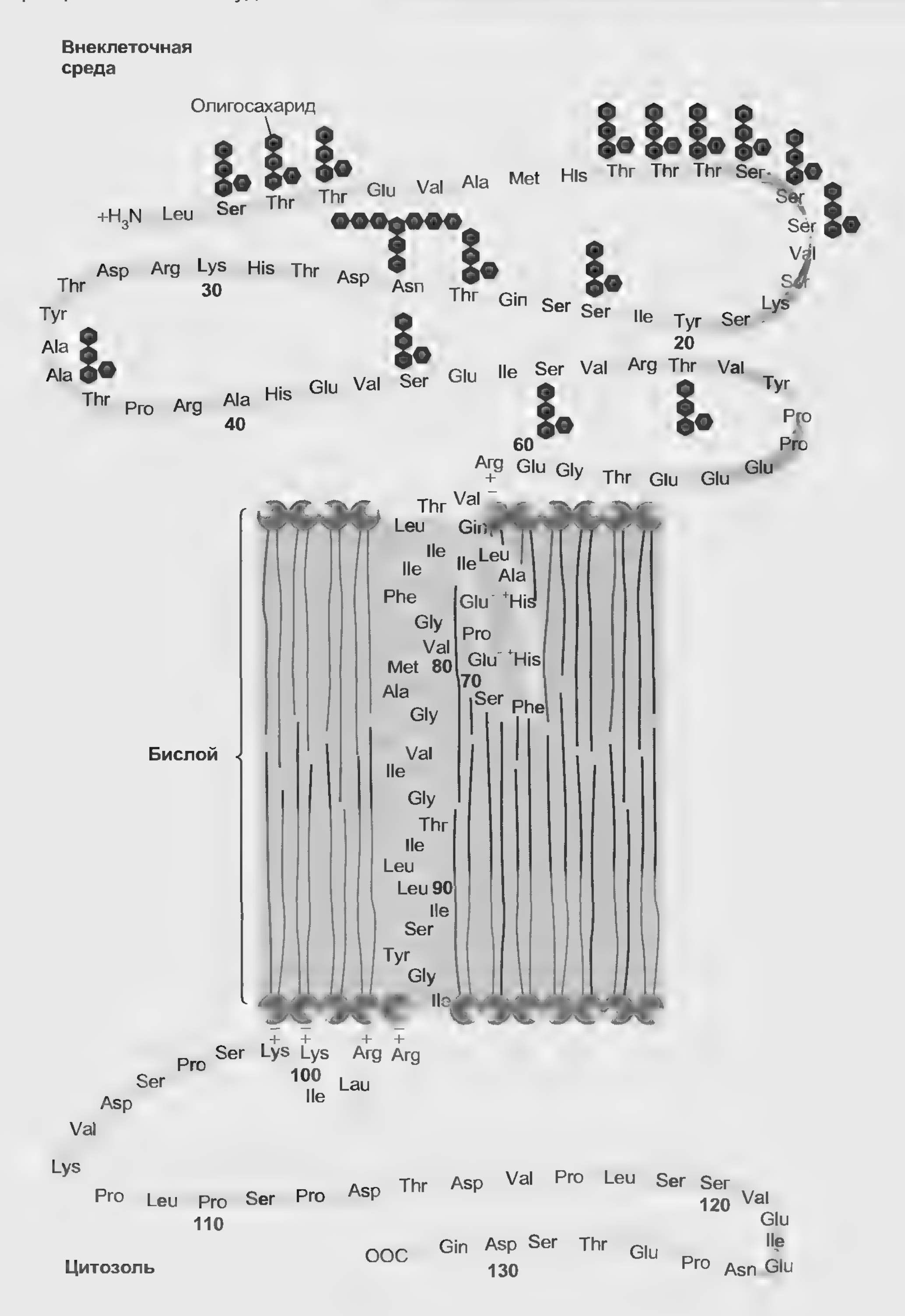


Рис. 5.4. Трансмембранный белок, содержащий длинный фрагмент гидрофобных аминокислот, встроенных в фосфолипидный бислой (участок мембраны на примере мембраны эритроцита) (по Marchesi V.T., Furthmayer H., Tomita M. 1976. *Ann. Rev. Biochem.* 45: 667; Ross A.H. et.al., 1982, *J. Biol. Chem.* 257:4152)

полагаются в наружном липидном слое плазматической мембраны. Олигосахаридные головы их молекул гидрофильны и могут выступать из клеточной поверхности наружу. Гликопротеиды клеточных оболочек находятся, по-видимому, во внешнем белковом слое плазматической мембраны. Их структура в деталях пока неизвестна. У одного из классов гликопротеидов остатки серина, входящие в состав пептидной цепи, связаны гликозидными связями с олигосахаридами, содержащими остатки N-ацетил-D-галактозамина и на конце цепи остатки N-ацетилнейраминовой кислоты.

Кислые мукополисахариды сильно гидратированы. Они представляют собой желеподобные, липкие или скользкие вещества, служащие своеобразной межклеточной «смазкой» и одновременно лабильным цементирующим материалом. Повсеместно встречается такой кислый мукополисахарид, как гиалуроновая кислота; она входит в состав внеклеточного вещества боль-

щинства видов соединительной ткани позвоночных, содержится в клеточных оболочках или находится вблизи них и в больших количествах присутствует в синовиальной жидкости и стекловидном теле. Гиалуроновая кислота — линейный полимер. Поскольку ее карбоксильные группы полностью ионизированы и, следовательно, при pH 7.0 несут отрицательный заряд, она растворима в воде, в которой образует очень вязкие растворы.

Другой мукополисахарид, обнаруженный в составе внеклеточного основного вещества, а также в составе клеточных оболочек, – хондроитин. По своей структуре он почти идентичен гиалуроновой кислоте; единственное различие состоит в том, что вместо остатков N-ацетил-D-глюкозамина хондроитин содержит остатки N-ацетил-D-галактозамина.

5.5. ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Прежде всего необходимо учесть, что мембрана является границей между внутренней (*inside* – «*in*») и наружной (*outside* — «*out*») средами клетки. Они отличаются друг от друга физико-химическими показателями. Благодаря этому здесь возможно осуществление многих биохимических реакций. Помимо создания границы раздела между внутренней и внешней средами, они принимают непосредственное участие во всех процессах обмена веществ, которые обусловливают жизнедеятельность клеток. Во всех мембранных структурах находятся ферментные системы. Во внутренней мембране митохондрий и эндоплазматического ретикулума сосредоточены такие окислительные ферменты (переносчики электронов), как дегидрогеназы, флавинсодержащие белковые комплексы, цитохромы. В мембранах находятся также фосфатазы, ферменты активного переноса веществ (транслоказы, пермеазы), липолитические ферменты.

Поверхность мембран представляет собой то место в клетке, где протекает большинство биохимических реакций.

Наконец, функция мембран заключается еще и в том, что они координируют и регулируют физиологические процессы в клетках. Мембраны являются своеобразным устройством, определенные структуры которого воспринимают сигналы, поступающие извне, и преобразуют их в команды, регулирующие внутриклеточные процессы. В выполнении данной функции большое значение имеет такое свойство мембран, как проницаемость. В результате ее изменения меняются скорость поступления и выведения веществ, стационарные концентрации реагирующих веществ в клетках и, следовательно, скорости биохимических и биофизических процессов. На важное значение проницаемости мембран в регуляции внутриклеточных процессов указывает и тот факт, что многие гормоны оказывают биологическое действие путем ее изменения. Некоторые функции мембран более подробно будут рассмотрены в последующих главах.

5.6. ИСКУССТВЕННЫЕ МЕМБРАНЫ

Искусственные мембраны часто используются для изучения различных процессов. Выделяют три типа — **монослои липидов**, **пленки бислойных липидных мембран** (БЛМ) и **липосомы**, или фосфолипидные везикулы.

Липидные монослои, или мономолекулярные пленки, используются для изучения свойств границы раздела мембраны и водной фазы. Техника их получения была разработана Дж. Лэнгмюром (J. Langmuir) в 1917 г. Если на поверхность воды нанести каплю растворенных в каком-либо летучем растворителе фосфолипидов или жирных кислот, то после распределения их молекул и испарения растворителя образуется мономолекулярная пленка. Как установил Дж. Лэнгмюр, при полном насыщении поверхностного слоя адсорбированные молекулы липидов располагаются перпендикулярно к поверхности воды таким образом, что в нее погружается гидрофильная полярная группа, а неполярная углеводородная цепь направлена вертикально вверх. Получается ориентированный слой молекул.

Если стеклянную пластинку опустить в воду с мономолекулярной пленкой липидов на поверхности, то эту пленку можно перенести на пластинку. При повторных погружениях на пластинке возникают бимолекулярные и даже полимолекулярные пленки, молекулы отдельных слоев которых соединяются друг с другом либо полярными, либо неполярными группами.

В 1962 г. П. Мюллер (P. Müller) предложил способ для получения бислойных мембран. На схеме, представленной на рис. 5.5, показан принцип выделения липидов из мембраны клетки с последующим формированием БЛМ в виде пленки и самосборки липидов в липосомы (фосфолипидные везикулы). С помощью БЛМ уже можно было изучать проницаемость мембраны и генерацию потенциалов, а используя липосомы — исследовать внутреннюю структуру мембран.

Для получения бислойных мембран ткань гомогенизируют в органическом растворителе, например, в смеси хлороформа с метанолом. Затем верхнюю фракцию, представляющую собой фосфолипиды, переносят в водный раствор и взбалтывают, в результате чего происходит самосборка мембран в виде липосом. Для получения БЛМ верхнюю фракцию предварительно выпаривают и маслянистый остаток растворяют в гептане или гексане. На рис. 5.5 показана камера с водным раствором, перегороженная тефлоновой пластинкой с небольшим отверстием. Именно на это отверстие наносят каплю растворенных липидов. По мере диффузии растворителей из капли в водную фазу молекулы липидов по поверхностям сферы (на границах капли) приближаются друг к другу и в конце концов соединяются в довольно стабильный двойной слой, закрывающий отверстие. Такая мембрана может длительное время существовать в водных растворах солей, а также служить границей раздела солевых растворов различного состава.

После этого многие исследователи изучали электропроводность подобных мембран, транспорт через них

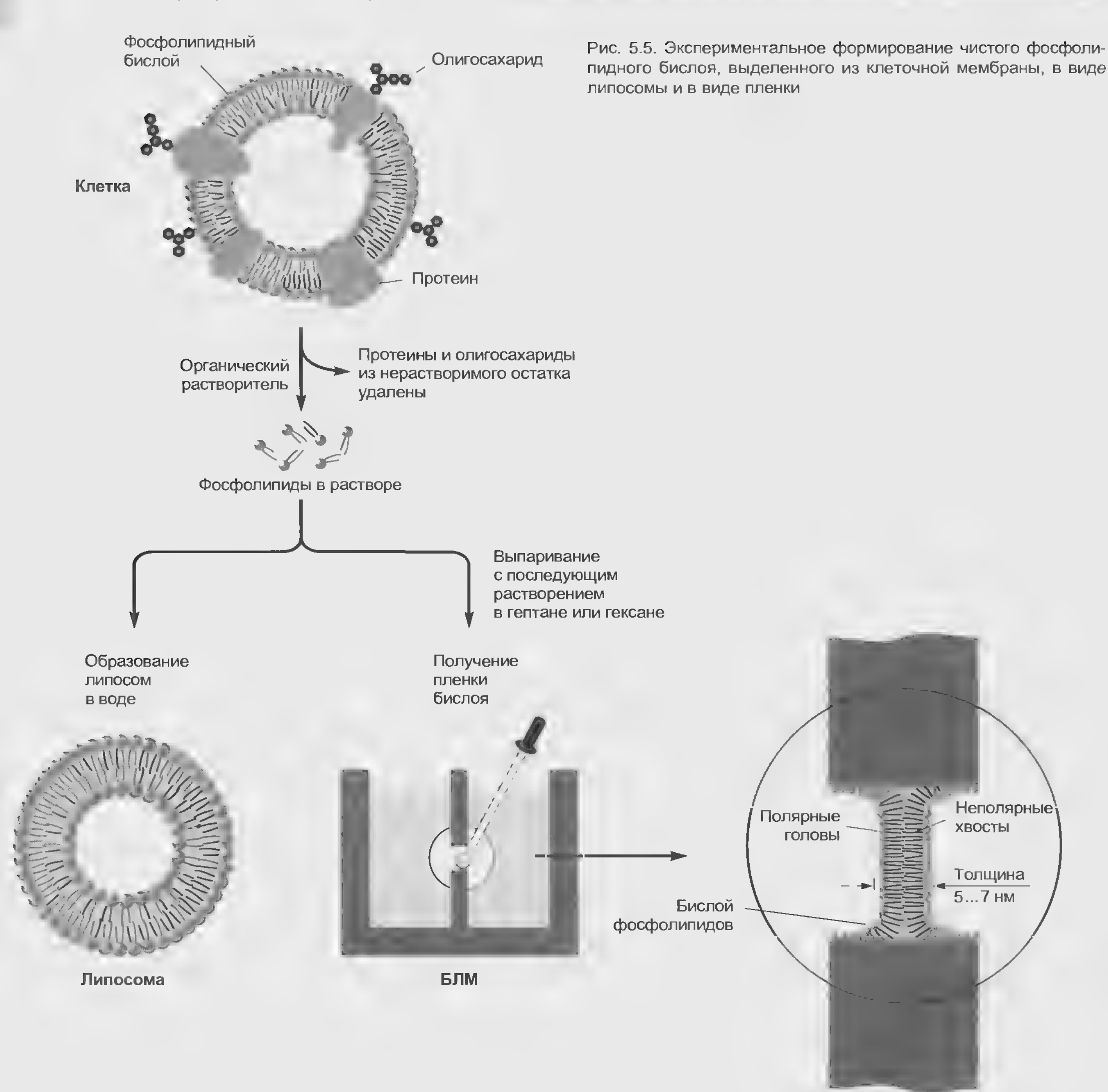


Рис. 5.5. Экспериментальное формирование чистого фосфолипидного бислоя, выделенного из клеточной мембраны, в виде липосомы и в виде пленки

ионов, проницаемость для различных веществ, гидратацию, а также механические и оптические свойства. В результате выяснилось, что подобные пленки бислоя липидов являются хорошей моделью биологических мембран.

В 1968 г. П. Мюллеру и Д. О. Рудину (D. O. Rudin) при добавлении в систему белков удалось получить мембраны, обладающие электрогенными свойствами. Они предположили, что один белок образует в мембране катионпроводящие поры, а второй — анионпроводящие поры. Такие мембраны при действии электрического тока обладали способностью генерировать импульсы, подобные потенциалам действия.

Таким образом, метод создания искусственных мембран позволяет изучать многие свойства клеточных мембран. Основная его ценность в том, что можно более детально изучать сложные биофизические процессы, поскольку исследования проводятся в сравнительно простых системах.

Ценность этого метода обусловлена также и тем, что на искусственных мембранах можно исследовать процессы самоорганизации биологических структур, которые пока еще очень слабо изучены и привлекают пристальное внимание ученых.

5.7. АДГЕЗИЯ КЛЕТОК

Клеточным мембранам принадлежит важная роль в обеспечении адгезии – сцепления клеток друг с другом, обусловливающего существование ткани. Физиче-

скую гипотезу возможного механизма адгезии в 1960 г. предложил А. С. Кертис (A. S. Curtis). Ее суть состоит в том, что адгезия клеток обусловлена взаимодействием двух типов сил: кулоновских и ван-дер-ваальсовых. Расчеты показывают, что при взаимодействии этих сил образуются как раз те расстояния, которые наиболее характерны для ширины межклеточной щели и на которые приходится наибольшая площадь клеточных контактов в процессе адгезии или агрегации клеток.

Эта гипотеза хорошо объясняет ряд явлений (например, универсальную роль ионов Ca^{2+} в агрегации клеток). Однако она не может объяснить ряд важных фактов, связанных с адгезией, в первую очередь механизмы специфической адгезии. Более длительную историю имеют химические гипотезы адгезии. Было обнаружено, что эмбриональные ткани, обработанные трипсином, распадаются на отдельные клетки. Так как трипсин действует на пептидные связи, то предположили, что последние могут играть роль связующего фактора. Наконец, существует мнение, что межклеточная жидкость содержит склеивающее цементоподобное вещество. Основой механизма склеивания может быть органическая соль кальция, соединяющаяся с карбоксильными группами белков и фосфатными группами липидов. Это подтверждается тем, что с понижением концентрации кальция в межклеточной жидкости способность клеток к адгезии уменьшается. Эти химические гипотезы также в первую очередь пытались объяснить неспецифическую адгезию.

После работ А. А. Москоны (A. A. Moscona) в 1975 г. стало очевидным, что процесс естественной клеточной адгезии при формировании тканей и органов нельзя свести только к слиянию двух клеточных поверхностей в результате их случайного столкновения и что механизм адгезии включает и процесс узнавания клетками друг друга. В дальнейшем появились труды, указывающие на существование специфических факторов агрегации. К настоящему времени накоплено достаточно много гипотез для объяснения избирательной адгезии; все они связывают ее механизм с определенными специфическими факторами белковой природы. В ряде работ было показано, что в процессе дезагрегации какой-либо естественной клеточной системы в раствор выделяется некий фактор, способствующий агрегации только тех клеток, при дезагрегации которых он был получен. Предполагается, что это гликопротеиды.

Важный вопрос – формирование в процессе адгезии специфической для данных типов клеток и ткани формы микро- и макроструктур. Соединение клеток часто обеспечивается наличием на их поверхностях специализированных структур, представленных выростами в стороны соседних клеток. В одних случаях эти структуры создают чисто механическое зацепление по типу «гнездо — шип»; в других – между выростами, по-видимому, устанавливается химическая связь. Стабильность ткани зависит также от поверхностного заряда клеток.

Если действием трипсина вызвать полную дезагрегацию тканей куриного эмбриона, то через некоторое время однотипные клетки слипаются и из клеток соответствующей ткани (кости, почек, печени) образуются агрегаты. Если смешать клетки зародышей разных видов, то последующая их адгезия обусловливается не видовой специфичностью, а тканевой принадлежностью. По-видимому, самоорганизация клеток по их специфичности обусловлена локализованным на клеточной поверхности специальным механизмом «узнавания себе подобных».

Резюме

1. Мембрана клетки представляет собой липидный бислой, в состав которого входят интегральные и периферические белки.
2. Бислой мембраны построен из фосфоглицеридов, преимущественно фосфолипидов, у которых одна из гидроксильных групп глицерина этерифицирована не жирной, а фосфорной кислотой.
3. Фосфоглицериды — это амфипатические соединения, содержащие полярную голову и два неполярных углеводородных хвоста.
4. Белки, входящие в состав мембраны, распределены асимметрично и выполняют разнообразные функции. Кроме того, белки обладают собственной подвижностью.
5. Снаружи мембраны окружены клеточной оболочкой, которая включает в себя углеводные компоненты гликолипидов, гликопротеидов и кислые мукополисахариды.

Вопросы для повторения

1. Изложите теории молекулярной организации биологических мембран.
2. Дайте современные представления о молекулярной организации биологической мембраны.
3. Чем отличаются гидрофильные и гидрофобные области фосфолипидов?
4. Назовите типы липидов, входящих в состав мембраны.
5. Что такое текучесть бислоя?
6. Назовите группы белков, входящих в состав мембраны. Дайте определения интегральных и периферических белков.
7. Перечислите основные функции биологических мембран.
8. Какие бывают искусственные мембраны?
9. Расскажите об адгезии клеток.



ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И РЕАКЦИИ КЛЕТКИ ИЛИ ТКАНИ

Раздражимость — способность всего живого так или иначе реагировать на воздействия внешней среды — раздражители, или стимулы. Раздражители классифицируются по адекватности (адекватные и неадекватные), природе (физические, физико-химические и химические) и силе (подпороговые, пороговые и сверхпороговые). Возбудимость — это свойство клеточных мембран отвечать на действие адекватных раздражителей специфическими изменениями ионной проницаемости и мембранного потенциала. Все ткани организма, в зависимости от клеток, из которых они состоят, подразделяются на электровозбудимые, хемовозбудимые и механовозбудимые. Под действием того или иного раздражителя они меняют электрическое состояние мембраны. Эта классификация в настоящее время условна, что и обсуждается в конце главы.

6.1. РАЗДРАЖИМОСТЬ И РАЗДРАЖИТЕЛИ

Живые организмы и все их клетки обладают свойством, называемым «**раздражимостью**», т.е. способностью отвечать на воздействия внешней среды изменением структуры и функций организма и его клеток. Этот ответ на различные воздействия называют **физиологическими реакциями**, а воздействия, их вызывающие, **раздражителями**, или **стимулами**. (Именно поэтому прибор, называемый в электротехнике генератором постоянных электрических сигналов, в физиологии называют электрическим стимулятором, что мы и будем делать в дальнейшем.)

Понятие «физиологическая реакция» чрезвычайно широко. Оно включает все виды ответной деятельности организма, его органов и клеток на различные воздействия.

Реакции клеток проявляются в изменении их формы, структуры, роста и процесса деления, в образовании в них различных химических соединений, совершении той или иной работы.

Реакции организма, в особенности все сложные акты его поведения, чрезвычайно многообразны. В процессе их осуществления изменяется деятельность бесчисленного множества клеток и многих органов, ибо организм всегда реагирует на различные воздействия как единая сложная система.

Раздражителем живой клетки или организма как целого может оказаться любое изменение внешней среды или его внутреннего состояния, если оно *достаточно велико*, возникло *достаточно быстро* и продолжается *достаточно долго*.

Все бесконечное разнообразие возможных раздражителей клеток и тканей можно классифицировать по трем категориям — по адекватности, природе и силе.

По **адекватности** раздражители можно разделить на адекватные и неадекватные.

Адекватные раздражители действуют на данный биологический объект в естественных условиях, т.е. к их восприятию биологический объект генетически приспособлен. Приведем несколько простых примеров. Так, для палочек и колбочек сетчатки глаз адекватными раздражителями являются лучи видимой части солнечного спектра, для тактильных рецепторов кожи — давление, для вкусовых сосочков языка – разнообразные химические вещества, для постсинаптической мембраны скелетных мышц — медиатор, который выделяется нервными окончаниями в ответ на нервные импульсы, притекающие к ним по моторным нервам.

Для восприятия *неадекватных раздражителей* данная клетка или орган генетически не приспособлены. Так, мышца сокращается не только под влиянием своего адекватного раздражителя — медиатора, но и таких раздражителей, действию которых она в естественных условиях не подвергается: мышца сокращается при воздействии кислоты или щелочи, сильного электрического тока, механического удара, быстрого согревания и т.д.

Клетки значительно более чувствительны к адекватным раздражителям, чем к неадекватным. Это выражение функционального приспособления, выработавшегося в процессе эволюции.

По **природе** раздражители можно разделить на множество групп. Выделим основные. Это физические, физико-химические и химические.

К числу *физических раздражителей* принадлежат температурные, механические, электрические, световые, звуковые. В качестве примера рассмотрим электрический ток. Нервные импульсы, представляющие собой биоэлектрический ток, являются раздражителями клеток. Эти импульсы вызывают их деятельность и имеют особо важное значение в жизненных процессах. Будучи естественными, т.е. возникающими в самом организме, электрическими раздражителями клеток, нервные импульсы, поступая по нервным волокнам от нервных окончаний в ЦНС или приходя от нее к периферическим органам — мышцам, железам, вызывают изменения их состояния и деятельности.

К *физико-химическим раздражителям* относятся изменения осмотического давления, активной реакции среды, электролитного состава, коллоидального состояния.

К числу *химических раздражителей* относится множество веществ с различными составами и свойствами. Вызвать раздражение способны лекарственные пре-

параты, яды, а также многие химические соединения, образующиеся в организме.

По **силе** раздражители можно разделить на подпороговые, пороговые и сверхпороговые.

Применение *подпороговых раздражителей* не приводит к типичной реакции клетки или ткани. Так, очень слабый световой поток будет недостаточен для формирования типичной реакции палочек и колбочек сетчатки глаз.

Пороговые раздражители вызывают специфическую реакцию клетки или ткани. Для палочек и колбочек сетчатки глаз лучи видимой части солнечного спектра будут пороговыми раздражителями.

Сверхпороговые раздражители вызывают нестандартную реакцию клетки или ткани. Например, ослепление наступит в результате световой вспышки во время взрыва водородной бомбы.

Для изучения деятельности клеток, тканей и органов в физиологическом эксперименте широко используется применение различных раздражителей. Наиболее удобно для этих целей электрическое, адекватное для клеток и тканей, которое возможно строго дозировать по силе раздражителя, длительности и ритму.

В физиологических опытах применяется обычно либо прямое раздражение, приложенное непосредственно к исследуемой ткани (мышце или железе), либо непрямое, приложенное к нервным волокнам, иннервирующим данный орган.

6.2. ВОЗБУДИМОСТЬ И ВОЗБУЖДЕНИЕ

Возбудимость — это свойство клеточных мембран отвечать на действие адекватных раздражителей специфическими изменениями ионной проницаемости и мембранного потенциала.

Возбуждение — электрохимический процесс, идущий исключительно на мембране клетки. Его обязательным признаком является изменение электрического состояния цитоплазматической мембраны. Оно, в конечном счете, запускает специфическую для каждой ткани функцию. Возбуждение мембраны мышц вызывает их сокращение, в нервной системе возбуждение мембраны клетки вызывает его проведение по аксонам, в железистой ткани приводит к секреции.

Все ткани организма в зависимости клеток, из которых они состоят, делили на **электровозбудимые, хемовозбудимые** и **механовозбудимые**, т. е. те, которые под действием того или иного раздражителя меняют электрическое состояние мембраны. Исторически эта классификация была предложена на основе того, на какой вид раздражителя отвечала данная ткань, а впоследствии — какие каналы были представлены в клетках данной ткани — потенциалуправляемые, хемоуправляемые или механоуправляемые. Вместе с тем в последние годы установлено, что практически каждая клетка имеет в мембране все виды каналов, поэтому это деление весьма условно. Например, в многочисленных работах показано, что нервные клетки, относящиеся ранее исключительно к электровозбудимым, имеют не только потенциалуправляемые, но и **хемоуправляемые** и **механоуправляемые ионные каналы**. Миокардиальные клетки, рассматривающиеся ранее как электровозбудимые и отчасти хемовозбудимые, обладают механовозбудимостью, что оправданно их функцией. Более того, исключительно механовозбудимостью определяется один из важнейших механизмов работы сердца — механоэлектрическая обратная связь.

В этой связи особое значение вновь приобретает классификация, приведенная в 1969 г. Б. Ходоровым, в основе которой лежит учет природы раздражителя. Поскольку существуют различия во взаимоотношениях между мембранным потенциалом/проницаемостью мембраны и типом раздражителя, можно привести три схемы, характеризующие процессы возбуждения тех или иных клеток в ответ на раздражители различной природы.

Для раздражителя в виде электрического тока можно представить следующую цепь событий.

Раздражитель
(электрический ток)
↓
Сдвиг мембранного потенциала
(до критического потенциала)
↓
Активация потенциалуправляемых ионных каналов
↓
Изменение ионной проницаемости мембраны
↓
Изменение ионных токов через мембрану
↓
Дальнейший сдвиг мембранного потенциала
(ответ в виде формирования потенциала действия)

Как видно из схемы, раздражитель в виде электрического тока исходно сдвигает мембранный потенциал, и именно это вызывает последующий каскад событий, приводящий к дальнейшему сдвигу мембранного потенциала в виде потенциала действия.

Для химического раздражителя схема событий принципиально иная, она определяется механизмом действия вещества.

Раздражитель
(химическое вещество)
↓
Химическое связывание раздражителя и рецептора
хемоуправляемого ионного канала
↓
Изменение конформации лигандрецепторного
комплекса и открытие рецепторуправляемых
(хемоуправляемых) ионных каналов
↓
Изменение ионной проницаемости мембраны
↓
Изменение ионных токов через мембрану
↓
Сдвиг мембранного потенциала (ответ в виде
формирования, например, локального ответа)

Как видно из этой схемы, химический раздражитель исходно включает хемоуправляемые ионные каналы, и именно это вызывает последующий каскад событий, приводящий к сдвигу мембранного потенциала и формированию локального ответа.

Наконец, для механического раздражителя схема событий похожа на предыдущий случай, поскольку он также активирует рецепторуправляемые ионные каналы.

Раздражитель
(механический стресс)
↓
Изменение натяжения мембраны
↓
Открытие рецепторуправляемых
(механоуправляемых) ионных каналов
↓
Изменение ионной проницаемости мембраны
↓
Изменение ионных токов через мембрану
↓
Сдвиг мембранного потенциала
(ответ в виде формирования механоиндуцированного
потенциала)

Как видно из этой схемы, раздражитель в виде механического стресса клетки исходно включает механоуправляемые ионные каналы, что и вызывает каскад событий, приводящий к сдвигу мембранного потенциала в виде механоиндуцированного потенциала.

В настоящей главе мы дали общие представления о возбудимости и возбуждении. Детально и эти процессы, и их механизмы будут рассматриваться в следующих главах.

Резюме

1. Живые организмы и все их клетки обладают раздражимостью, т.е. способностью отвечать на воздействия внешней среды.

2. Все бесконечное разнообразие возможных раздражителей клеток и тканей можно классифицировать по трем категориям: адекватности, природе и силе.

3. Возбудимость – это свойство клеточных мембран отвечать на действие адекватных раздражителей специфическими изменениями ионной проницаемости и мембранного потенциала.

4. Все ткани организма в зависимости от клеток, из которых они состоят, делятся на электровозбудимые, хемовозбудимые и механовозбудимые, т.е. на те, которые под действием того или иного раздражителя меняют электрическое состояние мембраны.

Вопросы для повторения

1. Дайте классификацию раздражителей по адекватности.
2. Классифицируйте раздражители по природе.
3. Как классифицируются раздражители по силе?
4. Какова разница между возбудимостью и возбуждением?
5. Какие процессы происходят на мембране клетки при применении электрического, химического и механического раздражителей? Нарисуйте схемы.

7 ГЛАВА ЭЛЕКТРОНИКА В ФИЗИОЛОГИИ

В основе возбуждения лежат электрические процессы. Поэтому механизмы, лежащие в его основе, моделируются при помощи эквивалентных электрических схем, а при изучении возбудимых тканей используется электронно-измерительная аппаратура. В этой главе дается определение электрическому току, потенциалу, мощности, частоте. Обсуждаются типы электрических сигналов, их источники и приемники. Рассматриваются электрические цепи и их элементы — сопротивление, емкость, индуктивность. Представлены принципы последовательного и параллельного соединений элементов электрических цепей, принципы работы усилителей, выполненных на базе интегральных микросхем.

7.1. ПОНЯТИЕ «ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ТОК»

Вся электрофизиология возбудимых тканей требует глубоких знаний основ электроники. Это связано с тем, что для понимания процессов, происходящих на мембране клетки, обычно рассматриваются эквивалентные электрические схемы, включающие в себя набор радиоэлектронных элементов с определенными функциями. Кроме того, подавляющее большинство методов электрофизиологического исследования базируется на электронно-измерительной аппаратуре. Элементарные представления об этой технике позволят более полно понять процессы, которые она регистрирует. Поэтому перед тем как мы начнем изучение возбудимых тканей, необходимо обратить внимание на отдельные вопросы электроники, которые будут затрагиваться далее.

В ряде веществ (например, металле) среди отдельных **атомов** находится некоторое количество **свободных электронов**, не принадлежащих ни одному из них. Эти электроны беспорядочно движутся среди атомов. Однако достаточно подсоединить металлический проводник к электрической батарейке, соединив один его конец с плюсом, а другой с минусом, как свободные электроны начинают продвигаться между ними, устремляясь к плюсу батарейки. Это объясняется тем, что свободные электроны (отрицательные заряды) в металле притягиваются к положительно заряженному контакту батарейки и поэтому движутся внутри металлического стержня уже не хаотически, а направленно. Большое их количество, движущееся внутри металла в одном направлении, составляет **поток электронов**, т. е. электрических зарядов, которые и образуют **электрический ток**. Чем большее количество зарядов протекает в металле, тем больше величина тока. Как уже отмечалось, электроны в проводнике движутся от минуса к плюсу. Однако условились считать, что ток течет в обратном направлении: от плюса к минусу.

Не во всяком веществе ток может протекать с одинаковой легкостью. Свободные электроны легко перемещаются в металлах. Такие материалы называются **проводниками электрического тока**. В некоторых материалах свободных электронов нет, поэтому электрический ток в них не протекает. Это **изоляторы**. К ним принадлежат стекло, фарфор, слюда, пластмассы.

Чтобы понять явления, вызываемые электрическим током, сравним его с потоком воды. В ручье протекает незначительное количество воды, и этот слабый водный поток может приводить в движение колесо лишь одной мельницы. Аналогично один электрический двигатель приводится в движение малым электрическим током. В речке водный поток может приводить в действие колеса, например, двух мельниц. Для этого требуется большее количество воды. Аналогично, когда электрический ток приводит в действие два электрических двигателя, величина тока, протекающего по основному проводу, будет в два раза больше. Наконец, в полноводной реке водный поток может приводить в действие, например, десять мельничных колес. В этом случае при питании десяти электрических двигателей по основному проводу будет течь в десять раз больший ток.

Практической единицей измерения величины потока воды в реке будет служить количество жидкости, протекающее в единицу времени (например, л/с). Для измерения **величины электрического тока**, т. е. количества зарядов, протекающих через поперечное сечение проводника в единицу времени, в качестве практической единицы принят **ампер** (А). Вторая величина, тесно связанная с величиной электрического тока, — его напряжение, которое можно сравнить с разностью уровня русла реки. Поток воды, падая с незначительной высоты, может привести в движение колесо одной мельницы. Тот же поток, падая с большей высоты, может вращать колеса, например, двух мельниц, а если высота велика — то и десяти. Аналогичное явление прослеживается в электротехнике, достаточно термин «перепад воды» заменить термином «напряжение электрического тока». Пусть приложенное напряжение зажигает одну лампочку. Чтобы зажечь две последовательно соединенные лампочки, нужно вдвое увеличить напряжение, и т. д. Во всех случаях через каждую лампочку протекает одинаковый по величине электрический ток, к каждой из них приложено одинаковое напряжение, составляющее часть общего напряжения на источнике.

В электротехнике уровню русла реки в какой-либо его точке по отношению к нулевому уровню воды со-

ответствует **электрический потенциал**. Разность электрических потенциалов называется **напряжением**. **Электрический потенциал** и **напряжение** измеряют в **вольтах** (В).

От напряжения и тока зависит величина **электрической мощности**. При токе большой величины и большом напряжении получается большая мощность. Но такую же величину мощности можно получить при большей величине тока и меньшем напряжении или, наоборот, при меньшей величине тока и большем напряжении. Электрическая мощность измеряется в **ваттах** (Вт).

Ток, который течет в одном направлении и величина которого не изменяется, называется **постоянным**. Кроме постоянного тока существует ток иного рода, **переменный**. Направление тока в электросети и, следовательно, знаки «плюс» или «минус» потенциалов на гнездах розетки поочередно меняются. Между каждой сменой знака наступает такой момент, когда напряжения нет (нуль). Число колебаний в течение секунды называется **частотой** и измеряется в **герцах** (Гц).

Вспомнив основные представления об электричестве, перейдем к описанию основ электроники, применяемой в физиологии.

7.2. СИГНАЛЫ

Электрическим сигналом (или просто **сигналом**) принято называть колебания напряжения и токов, являющиеся материальными носителями информации. Анализ этой информации позволяет сделать вывод о состоянии источника сигнала и изменениях, которые там происходят, в любой момент времени.

Применительно к разделам физиологии, изложенным ниже, сигналы, с одной стороны, это токи или потенциалы, генерирующие клетки нашего организма. Именно по анализу этих биоэлектрических сигналов можно делать выводы о функциональном состоянии клеток. С другой стороны, электрические сигналы, создаваемые генераторами электрического тока или, иначе, стимуляторами, служат для раздражения возбудимых тканей и их клеток. Используются разные формы сигналов или импульсов электрического тока для того, чтобы получить ту или иную реакцию возбудимых тканей или их клеток. Именно эти основные стимуляционные электрические сигналы мы и рассмотрим ниже.

7.2.1. Синусоидальные сигналы

Синусоидальный сигнал показан на рис. 7.1. Математическое выражение, описывающее синусоидальное напряжение, имеет вид:

$$U = A\sin 2\pi f t. \qquad (7.1)$$

где A — амплитуда сигнала; f — частота циклов в секунду, Гц; t – время.

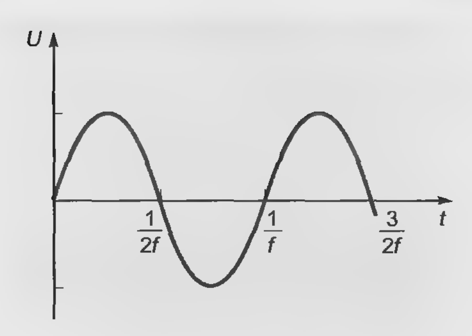


Рис. 7.1. Синусоидальный сигнал

Иногда целесообразно переместить начало координат ($t = 0$) в точку, соответствующую произвольному моменту времени.

В этом случае выражение для синусоидального напряжения имеет вид:

$$U = A\sin(2\pi f t + \varphi), \qquad (7.2)$$

т.е. в выражение для синусоидального напряжения следует включить фазу, φ.

Можно воспользоваться понятием «угловая частота» и переписать выражение в виде

$$U = A\sin(\omega t + \varphi), \qquad (7.3)$$

где ω — угловая частота в радианах в 1 с. При этом

$$\omega = 2\pi f. \qquad (7.4)$$

Синусоидальные сигналы важны, так как их можно применять для оценки поведения схемы по ее амплитудно-частотной характеристике, показывающей, как изменяется амплитуда синусоидального сигнала в зависимости от частоты.

7.2.2. Линейно меняющийся сигнал

Пример линейно меняющегося сигнала приведен на рис. 7.2. Это возрастающее или убывающее с постоянной скоростью напряжение.

Напряжение не может расти бесконечно. Обычно оно имеет вид, приведенный на рис. 7.3 и рис. 7.4. В первом случае напряжение нарастает до конечного значения, во втором случае оно пилообразное.

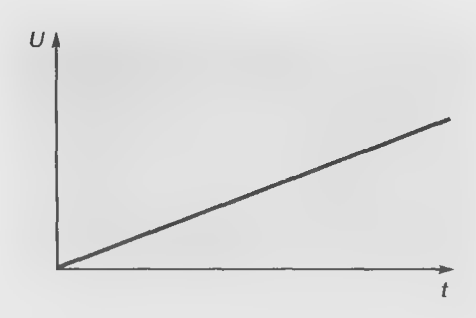


Рис. 7.2. Линейно возрастающий сигнал

7.2.3. Треугольный сигнал

Пример треугольного сигнала представлен на рис. 7.5. Это аналог линейно меняющегося сигнала, но отличается симметричным характером.

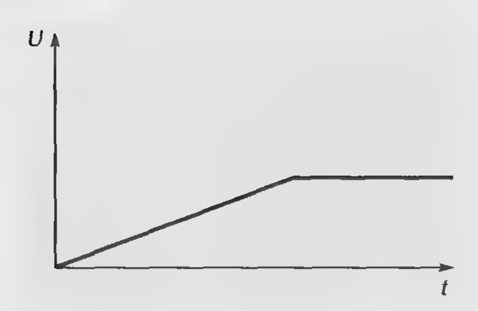


Рис. 7.3. Линейно возрастающий до конечного значения сигнал

7.2.4. Прямоугольные сигналы

Пример прямоугольных сигналов представлен на рис. 7.6. Как и синусоидальный прямоугольный сигнал характеризуется амплитудой и частотой. Форма реального прямоугольного сигнала отличается от прямоугольника. В электронной схеме время нарастания сигнала $t_н$ обычно составляет от нескольких наносекунд до нескольких микросекунд. Время нарастания определяется как промежуток, в течение которого сигнал нарастает от 10 до 90% своей максимальной амплитуды.

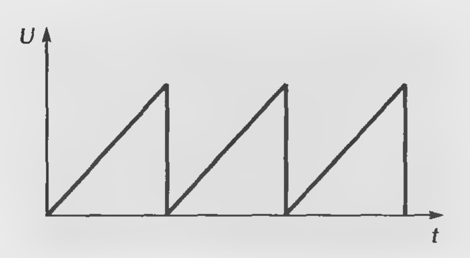


Рис. 7.4. Пилообразный сигнал

7.2.5. Импульсы

Примеры импульсов представлены на рис. 7.7. Они характеризуются амплитудой и длительностью. Импульсы могут иметь положительную или отрицательную полярность. Это наиболее часто используемый в физиологии раздражитель.

7.2.6. Скачки и пики

Сигналы в виде скачков и пиков представлены на рис. 7.8. Они не имеют широкого применения в радиоэлектронике. Однако именно в виде скачков и пиков напряжения проявляется биоэлектрическая активность клеток.

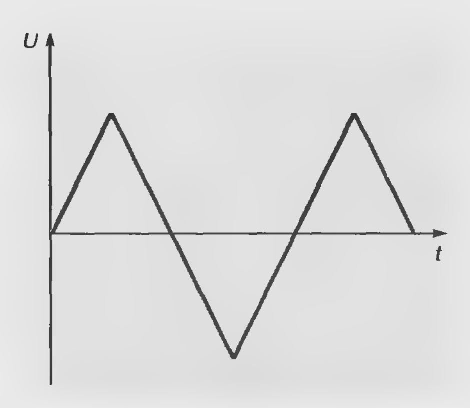


Рис. 7.5. Треугольный сигнал

7.2.7. Сигналы шумов

Шумовые напряжения представлены на рис. 7.9. Это наиболее часто встречающийся вид сигналов при физиологических измерениях. Обычно от них пытаются избавиться, однако методы регистрации шумов лежат в основе ряда физиологических методов. Шумовые напряжения характеризуются частотным спектром и распределением амплитуд, которые и анализируются.

7.3. ИСТОЧНИКИ И ПРИЕМНИКИ СИГНАЛА

Сигнал передается от **источника сигнала** к его **приемнику** с помощью электрических цепей. Электрическими цепями называют совокупность **радиоэлектронных элементов**, соединенных между собой **проводниками**, или **проводящими средами**. Любую электрическую цепь можно представить в виде узлов, которые являются источниками или приемниками сигналов и которые соединены между собой проводниками тока (рис. 7.10). В данном случае источником сигнала яв-

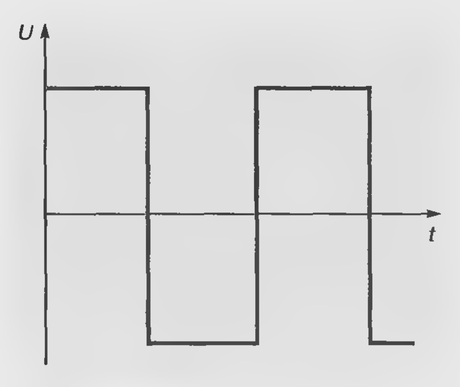


Рис. 7.6. Прямоугольный сигнал

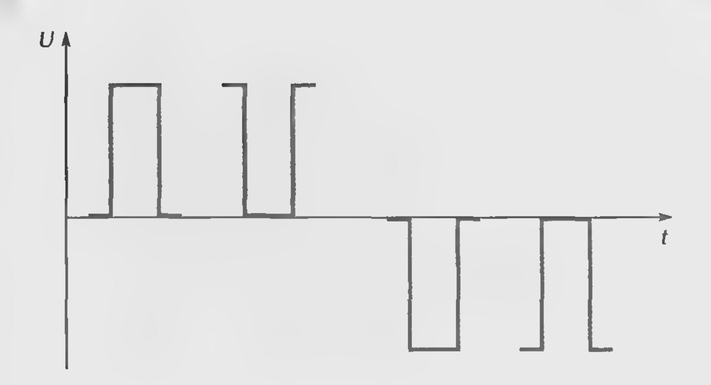


Рис. 7.7. Импульсные сигналы (слева направо): нарастающий импульс положительной полярности, убывающий импульс положительной полярности, убывающий импульс отрицательной полярности, нарастающий импульс отрицательной полярности

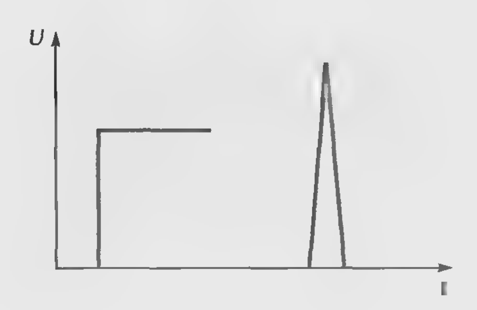


Рис. 7.8. Скачки (первый сигнал) и пики (второй сигнал)



Рис. 7.9. Сигналы шумов

ляется батарея E, а приемником сигнала – электрическая лампочка.

В такой цепи приемник сигнала характеризует величина **входного сопротивления** приемника сигнала ($R_{вх}$), а источник величина **внутреннего сопротивления** источника сигнала ($R_{вн}$) (рис. 7.11).

В такой цепи

$$I = \frac{E}{R}, \quad (7.5)$$

где I — ток; E — напряжение источника сигнала в разомкнутом состоянии; R — суммарное сопротивление.

Но $R = R_{вн} + R_{вх}$ и, следовательно,

$$I = \frac{E}{R_{вн} + R_{вх}}. \quad (7.6)$$

Напряжение V между точками 1 и 2 будет определяться как

$$V = IR_{вх}. \quad (7.7)$$

Зная I, получим

$$V = \frac{ER_{вх}}{R_{вн} + R_{вх}} = \frac{E}{1 + (R_{вн}/R_{вх})}. \quad (7.8)$$

В этом случае, если $R_{вх} \ll R_{вн}$, то V стремится к 0, а если $R_{вх} \gg R_{вн}$, то к E. Последнее представляет собой **«правило согласования»**. При $R_{вх} \gg R_{вн}$ передача сигнала будет осуществляться без потерь.

Иллюстрируя правило согласования, обратимся к электрической цепи, представленной на рис. 7.12, *а*, включающей клетку с введенным микроэлектродом, который подсоединен к осциллографу. Микроэлектрод представляет собой стеклянную микропипетку, заполненную электролитом, что позволяет электрически связать внутреннюю среду клетки с электронно-измерительной схемой и регистрировать внутриклеточные потенциалы.

Эквивалентная электрическая схема представлена на рис. 7.12, *б*, она включает источник сигнала E, обладающий внутренним сопротивлением $R_{вн}$, являю-

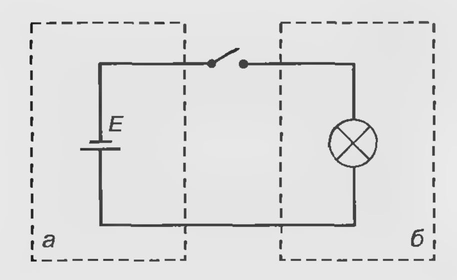


Рис. 7.10. Электрическая цепь, включающая источник сигналов, например батарею (*а*) и приемник сигналов, например электрическую лампочку (*б*)

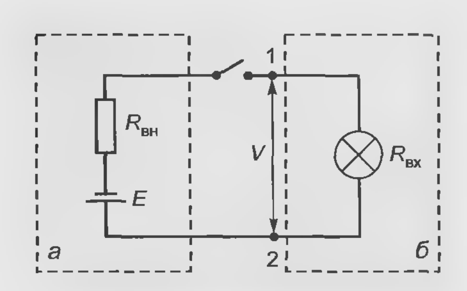


Рис. 7.11. Электрическая цепь, включающая источник (*а*) и приемник сигналов (*б*)

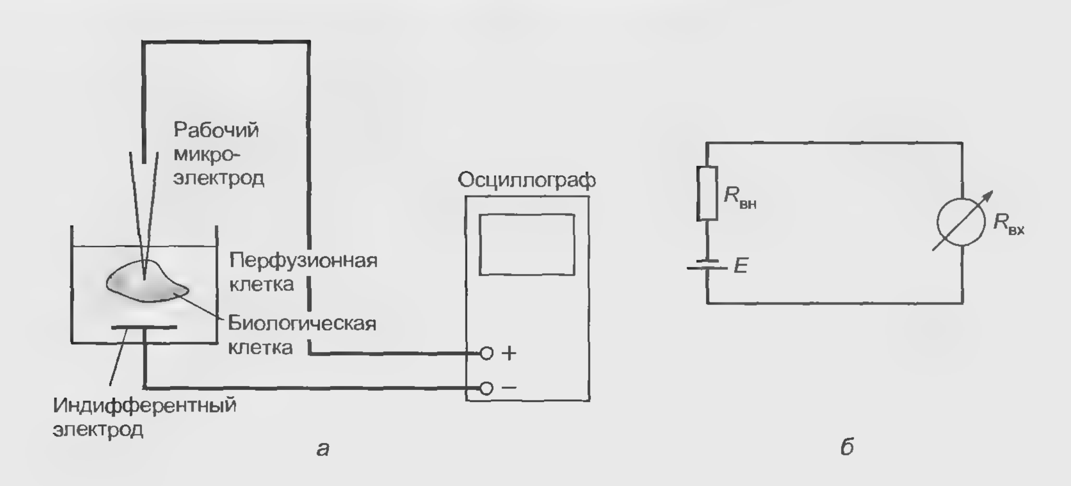


Рис. 7.12. Схема измерения биопотенциалов клетки с нарушением правила согласования. (*а*) Блок-схема экспериментальной установки (*б*) Эквивалентная электрическая схема экспериментальной установки (E — структуры клетки, являющиеся источником сигнала; $R_{вн}$ — суммарное сопротивление мембраны клетки и микроэлектрода; $R_{вх}$ — входное сопротивление осциллографа)

щимся **суммарным сопротивлением** мембраны клетки и микроэлектрода и равным 10 МОм, и приемник сигнала, обладающий входным сопротивлением $R_{вх}$, равным 1 МОм. (В качестве приемника сигнала обычно используется осциллограф. Обратите внимание, что на основании международной договоренности все осциллографы имеют одинаковую величину входного сопротивления $R_{вх}$, равную 1 МОм.) В соответствии с формулой 7.8

$$V = \frac{E}{1 + (R_{вн}/R_{вх})} = \frac{1}{1+10} E = \frac{1}{11} E. \qquad (7.9)$$

Если $E = 100$ мВ, то $V = 9{,}09$ мВ, т.е. сигнал клетки будет передаваться на осциллограф с резким ослаблением. Именно поэтому, для того чтобы передать на осциллограф полноценный сигнал, используются специальные приборы – усилители, имеющие высокое входное и низкое выходное сопротивления. Вход усилителя соединяют с микроэлектродом, а выход – с осциллографом.

Устройства, которые вносят в цепь электрическую энергию, называются **генераторами**. Наряду с ними там есть устройства, потребляющие электрическую энергию.

Потребление может быть связано с рассеиванием энергии за счет потерь на теплообразование, накопления как в магнитном, так и в электрическом полях устройств цепи.

Элементом электрической цепи называется идеализированное устройство, обладающее каким-либо одним свойством, а именно: **вносить энергию** в электрическую цепь (**источники**) или только ее **рассеивать (элемент активного сопротивления)**, или только **запасать энергию** в магнитном поле (**элемент индуктивности**), или, наконец, запасать энергию в электрическом поле (**элемент емкости**).

Различают активные и пассивные элементы. Первые вносят энергию в электрическую цепь, а вторые ее потребляют. Идеализация свойств реальных генераторов приводит к двум разновидностям активных элементов электрических цепей: **источникам токов и источникам напряжений**.

7.3.1. Источник тока

У **источника тока** сила проходящего через его внешние зажимы тока $I(t)$ не зависит от свойств цепи, внешней по отношению к источнику. Этот ток, характеризующий источник, называется задающим током источника. Источник тока пропускает его, не взирая ни на что. Если цепь с источником тока разомкнута, то возникает дуговой разряд.

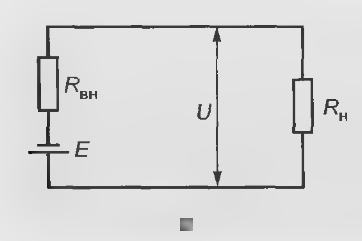
7.3.2. Источник напряжения

Источником напряжения считается такой источник, у которого напряжение на выходных зажимах не зависит от свойств цепи, являющейся внешней по отношению к нему. Источник напряжения полностью характеризуется законом изменения $E(t)$. Источником постоянного напряжения является, например, аккумулятор, напряжение на зажимах которого практически не изменяется при любых рабочих режимах.

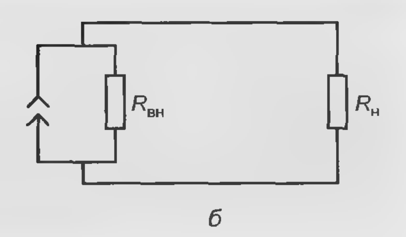
Все источники подвергаются преобразованиям, подчиняющимся теореме Тевенина, согласно которой любая цепь, содержащая в себе сопротивление, источник напряжения, источник тока, может быть сведена либо к источнику напряжения с одним сопротивлением, либо к источнику тока с одним сопротивлением.

Пусть имеются генератор напряжения и генератор тока (рис. 7.13).

Пусть электродвижущая сила источника напряжения E, его внутреннее сопротивление $R_{вн}$. Нагружен источник на сопротивление нагрузки $R_н$ (обратите внимание, что в подобных схемах вместо $R_{вх}$ применяется $R_н$). В соответствии с рис. 7.13, *а*

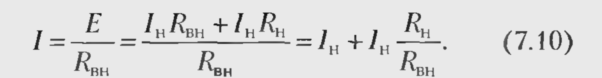


а



б

Рис. 7.13. Генераторы напряжения (*а*) и тока (*б*)



$$I=\frac{E}{R_{\text{вн}}}=\frac{I_{\text{н}}R_{\text{вн}}+I_{\text{н}}R_{\text{н}}}{R_{\text{вн}}}=I_{\text{н}}+I_{\text{н}}\frac{R_{\text{н}}}{R_{\text{вн}}}. \qquad (7.10)$$

В соответствии с рис. 7.13, *б*

$$I=I_{\text{н}}+I^{*}=I_{\text{н}}+\frac{U_{\text{н}}}{R^{*}_{\text{вх}}}=I_{\text{н}}+\frac{I_{\text{н}}R_{\text{н}}}{R^{*}_{\text{вн}}}. \qquad (7.11)$$

Сопоставляя выражения, видно, что $R^{*}_{\text{вн}}=R_{\text{вн}}$.

7.4. ЭЛЕМЕНТЫ ЛИНЕЙНЫХ ЦЕПЕЙ

Основными элементами линейных цепей служат **резистор**, **конденсатор** и **катушка индуктивности**. В электрофизиологии при их помощи моделируются клетки и ткани нашего организма. Так, липидный бислой, лежащий в основе строения мембраны клетки и имеющий электрическую емкость и сопротивление, можно описать одновременно и как конденсатор (емкость), и как резистор (сопротивление).

7.4.1. Элемент активного сопротивления

Напряжение *U*, приложенное к элементу активного сопротивления *R*, и ток *I*, проходящий через него, связаны между собой линейным соотношением, которое представляет собой запись **закона Ома**:

$$U=IR. \qquad (7.12)$$

Это соотношение может быть представлено и в виде

$$I=GU, \qquad (7.13)$$

где $G=\frac{1}{R}$.

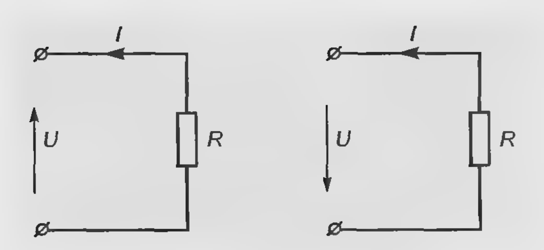


Рис. 7.14. Элемент активного сопротивления. Стрелками указано направление тока и напряжения

Величины *R* и *G*, численно характеризующие элемент активного сопротивления, называются собственно **активным сопротивлением** и **активной проводимостью**. Элемент активного сопротивления представлен на рис. 7.14.

Резисторы (активное сопротивление, имеющее определенную величину и изготовленное в виде элемента) находят самое широкое применение. Примером могут служить делители напряжения, которые используются в схемах для того, чтобы получить заданное напряжение из большего постоянного или переменного.

Схема делителя напряжения дана на рис. 7.15. Предположив, что нагрузки на выходе нет, определим ток:

$$I=\frac{U_{\text{вх}}}{R_1+R_2}. \qquad (7.14)$$

В данном случае применена формула для определения сопротивления резисторов и правило для их последовательного соединения. Тогда

$$U_{\text{вых}}=IR_2=U_{\text{вх}}R_2/(R_1+R_2). \qquad (7.15)$$

Выходное напряжение составляет определенную долю входного, поэтому речь и идет о делителе напряжения.

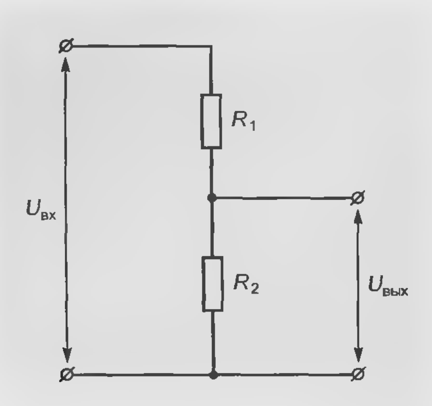


Рис. 7.15. Делитель напряжения

7.4.2. Элемент индуктивности

Элемент индуктивности — это, иначе говоря, катушка с намотанным на нее проводом, или дроссель.

Свернем в спираль отрезок проволоки, по которому протекает ток. Магнитное поле такой спирали окажется значительно сильнее, чем поле прямого провода. Более того, его можно усилить, введя внутрь спирали стальной стержень. Катушка со стальным стержнем обладает свойствами электромагнита, так как под влиянием протекающего по ней постоянного тока стержень (сердечник) намагничивается.

Рассмотрим теперь, как влияет катушка на протекающий через нее постоянный или переменный ток. Каждая катушка проводит постоянный ток. Сопротивление, которое она будет оказывать постоянному току, равно сопротивлению проволоки, из которой сделана ее обмотка. Это так называемое активное сопротивление.

Индуктивность - электрическое свойство, которое зависит от количества витков и сердечника. Индуктивное сопротивление зависит от индуктивности и частоты переменного тока. Переменному току в несколько десятков герц катушка оказывает лишь незначительное сопротивление. Для переменного тока частотой порядка десятков килогерц это сопротивление значительно, а при частоте свыше 100 кГц — весьма значительно. С увеличением количества витков катушки можно достичь состояния, при котором ее сопротивление так велико, что ток практически не потечет (вернее, будет крайне малым).

Катушка, предназначенная для ограничения величины переменного электрического тока определенной частоты, называется дросселем. Их делают без сердечника или с сердечником, повышающим эффективность работы катушки, применение которого позволяет уменьшить размеры катушки. Описанные свойства дросселя позволяют использовать его для борьбы с паразитными высокочастотными токами.

Индуктивность катушки измеряют в единицах **генри** (Гн).

1 Гн = 1000 мГн = 1 000 000 мкГн.

Между напряжением U, приложенным к элементу индуктивности, и током I, проходящим через элемент, существует соотношение

$$U = L\frac{dI}{dt}, \qquad (7.16)$$

где L — индуктивность.

Элемент индуктивности представлен на рис. 7.16.

Значение коэффициента пропорциональности L, называемого индуктивностью, не изменяется во времени и не зависит от значений и закона изменения тока, проходящего через элемент индуктивности.

Энергия, запасенная элементом индуктивности, составляет

$$W_L = \frac{LI^2}{2}. \qquad (7.17)$$

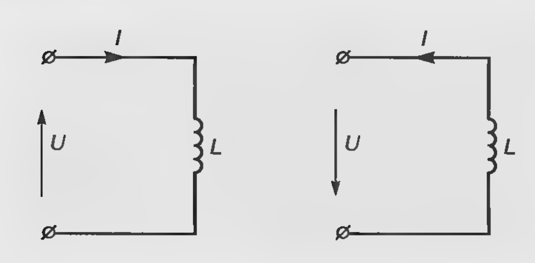


Рис. 7.16. Элемент индуктивности (L — индуктивность). Стрелками указано направление тока и напряжения

Естественно, что значение W_L всегда положительно. Скорость же изменения энергии, запасенной в элементе индуктивности, т. е. мгновенная мощность электрических колебаний в элементе

$$P = \frac{dW_L}{dt} = LI\frac{dI}{dt} = UI \qquad (7.18)$$

может принимать как положительные, так и отрицательные значения. В первом случае ($P > 0$) в элементе индуктивности накапливается энергия, во втором случае ($P < 0$) энергия, запасенная в элементе индуктивности, отдается во внешнюю электрическую цепь.

7.4.3. Элемент емкости

Прежде всего целесообразно вспомнить, что представляет собой элемент емкости, или конденсатор. Поясним это на элементарном сравнении. Возьмем ведро и наполним его водой. Точно так же конденсатор, присоединенный к источнику постоянного тока, заряжается — наполняется электричеством. Далее, наполненное ведро воды можно опорожнить. Аналогично и конденсатор может быть разряжен — опорожнен. Для этого нужно лишь соединить проводом оба его вывода. Чем больший сосуд мы берем, тем больше жидкости в нем накапливается. Емкость сосуда измеряется в кубических метрах или литрах. Конденсаторы также могут обладать различной емкостью, выражаемой в **фарадах** (Ф).

Оставим стоять наше наполненное ведро какое-то время. Часть воды испарится, часть протечет из-за низкого качества пайки ведра. То же творится и с заряженным конденсатором. Он теряет свой заряд из-за несовершенства изоляции. Чем хуже изоляция, тем быстрее его саморазряд.

Если к газовому баллону определенной емкости подводить газ, то количество газа, там поместившегося, будет определяться мощностью закачивающего компрессора. При определенном давлении баллон вмещает в себя определенное количество газа, так и конденсатор может вместить только определенный заряд при определенном напряжении, подводимом к выводам. Чем оно больше, тем больший электрический заряд накапливается на конденсаторе.

Простейший конденсатор состоит из двух металлических пластин (обкладок), находящихся на небольшом расстоянии друг от друга. Когда его подсоединя-

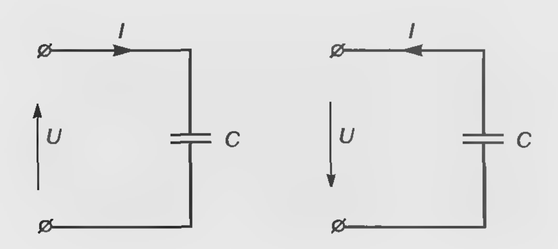


Рис. 7.17. Элемент емкости. Стрелками указано направление тока и напряжения

ют к источнику постоянного тока, то одна его обкладка заряжается положительно, а другая — отрицательно. Емкость конденсатора зависит от площади обкладок (чем меньше площадь, тем меньше емкость) и от расстояния между ними (чем меньше расстояние, тем больше емкость).

В электротехнике применяются и электролитические конденсаторы, состоящие из корпуса, заполненного электролитом, в который погружена лента из алюминиевой фольги, выполняющая роль одной обкладки. Другая обкладка — корпус из алюминия и сам электролит. Роль диэлектрика выполняет окись алюминия, покрывающая фольгу.

Постоянный ток течет через конденсатор только при его заряде. Непрерывно он течь не может. Переменный ток непрерывно течет через конденсатор, так как в это время знаки на обкладках постоянно меняются и он перезаряжается.

Простейший пример применения конденсатора заключается в том, что источник постоянного тока может давать электрическую энергию неравномерно. Питаемая им лампочка будет мигать. Чтобы выравнить ток в цепи лампочки, необходимо параллельно ей включить конденсатор — «резервуар» соответствующей емкости.

Напряжение U на зажимах элемента емкости и ток I, проходящий через элемент, связаны между собой соотношением

$$I = C\frac{dU}{dt}. \qquad (7.19)$$

Здесь предполагается существование производной от напряжения U по времени t, а значение коэффициента пропорциональности C, называемого емкостью, не изменяется во времени и не зависит от значений и закона изменения напряжения, подведенного к элементу емкости. Элемент емкости представлен на рис. 7.17. Коэффициент $D = 1/C$ называется обратной (инверсной) емкостью. Энергия, запасенная элементом емкости, составляет

$$W_C = \frac{CU^2}{2}, \qquad (7.20)$$

причем W_C больше или равен 0.

Мгновенная мощность электрических колебаний в элементе равна

$$P = \frac{dW_C}{dt} = CU\frac{dU}{dt} = UI. \qquad (7.21)$$

Она принимает положительные значения, если в элементе емкости происходит накопление энергии, и отрицательные значения, если он возвращает в электрическую цепь накопленную энергию.

7.5. ПАРАЛЛЕЛЬНЫЕ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ

В основе методов анализа электрических цепей лежат законы, установленные опытным путем немецким естествоиспытателем Г. Кирхгофом. Именно эти законы последовательных и параллельных соединений элементов нашли самое широкое применение в физиологии при создании эквивалентных электрических схем, являющихся моделями групп взаимодействующих клеток.

7.5.1. Параллельное соединение элементов

Особенностью параллельного соединения нескольких элементов является равенство напряжений, приложенных к зажимам любого из элементов (рис. 7.18).

Пусть параллельно соединено n элементов активного сопротивления (рис. 7.18, *а*). Если выбрать направление отсчета токов, как показано на рисунке, то по первому закону Кирхгофа:

$$I - I_1 - I_2 - ... - I_n = 0. \qquad (7.22)$$

Зная, что $I_к = G_к U$, получим:

$$I = G_1U + G_2U + ... + G_nU = GU; \qquad (7.23)$$

$$G = G_1 + G_2 + ... + G_n. \qquad (7.24)$$

Следовательно, цепь, составленная из нескольких активных сопротивлений, включенных параллельно, может быть заменена одним активным сопротивлением. При параллельном соединении нескольких активных сопротивлений проводимость эквивалентного элемента равна сумме проводимостей элементов, входящих в соединения.

Пусть параллельно соединены элементы емкости (рис. 7.18, *б*).

Тогда в уравнение 7.22 вводится

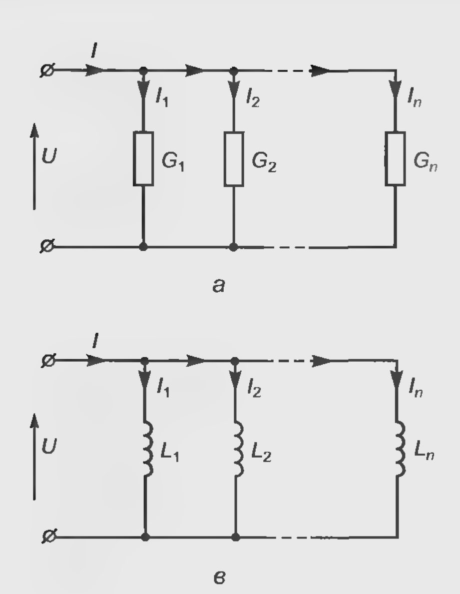
$$I_к = C_к\frac{dU}{dt}. \qquad (7.25)$$

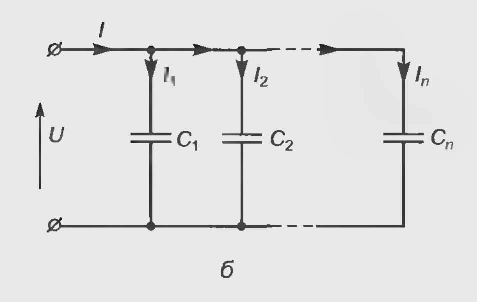
Поэтому

$$I = C_1\frac{dU}{dt} + C_2\frac{dU}{dt} + ... + C_n\frac{dU}{dt} = C\frac{dU}{dt}, \qquad (7.26)$$

где $C = C_1 + C_2 + ... + C_n$.

Таким образом, при параллельном соединении нескольких емкостей эквивалентная емкость равна сумме емкостей, входящих в соединения.





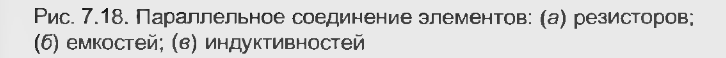


Рис. 7.18. Параллельное соединение элементов: (*а*) резисторов; (*б*) емкостей; (*в*) индуктивностей

Пусть параллельно соединены элементы индуктивности (рис. 7.18, *в*). Тогда в уравнение 7.22 вводится

$$I_к = \frac{1}{L_к}\int U\mathrm{d}t. \qquad (7.27)$$

Поэтому

$$I = \frac{1}{L_1}\int U\mathrm{d}t + \frac{1}{L_2}\int U\mathrm{d}t + \ldots + \frac{1}{L_n}\int U\mathrm{d}t = \frac{1}{L}\int U\mathrm{d}t \qquad (7.28)$$

или

$$\frac{1}{L} = \frac{1}{L_1} + \frac{1}{L_2} + \ldots + \frac{1}{L_n}. \qquad (7.29)$$

7.5.2. Последовательное соединение элементов

Особенностью последовательного соединения элементов является равенство токов в каждом из элементов, входящих в соединения (рис. 7.19).

Пусть n элементов активного сопротивления соединены последовательно. Направления отсчетов напряжений на элементах цепи выбираются согласно рис. 7.19, *а*. Тогда в соответствии со вторым законом Кирхгофа

$$U - U_1 - U_2 - \ldots - U_n = 0. \qquad (7.30)$$

Зная, что $U_к = R_к I$, получим

$$U = R_1 I + R_2 I + \ldots + R_n I = RI, \qquad (7.31)$$

где $R = R_1 + R_2 + \ldots + R_n$.

Таким образом, при последовательном соединении нескольких элементов активного сопротивления эквивалентное сопротивление равно сумме сопротивлений, входящих в соединение.

Пусть последовательно соединены элементы емкости (рис. 7.19. *б*), тогда в уравнении 7.30 заменим

$$U_k = \frac{1}{C_k}\int I\mathrm{d}t, \qquad (7.32)$$

и получим

$$U = \frac{1}{C_1}\int I\mathrm{d}t + \frac{1}{C_2}\int I\mathrm{d}t + \ldots + \frac{1}{C_n}\int I\mathrm{d}t = \frac{1}{C}\int I\mathrm{d}t, \qquad (7.33)$$

где

$$\frac{1}{C} = \frac{1}{C_1} + \frac{1}{C_2} + \ldots + \frac{1}{C_n} \qquad (7.34)$$

или

$$D = D_1 + D_2 + \ldots + D_n. \qquad (7.35)$$

Иначе, обратная емкость группы элементов емкости, соединенных последовательно, равна сумме обратных емкостей элементов, входящих в соединение.

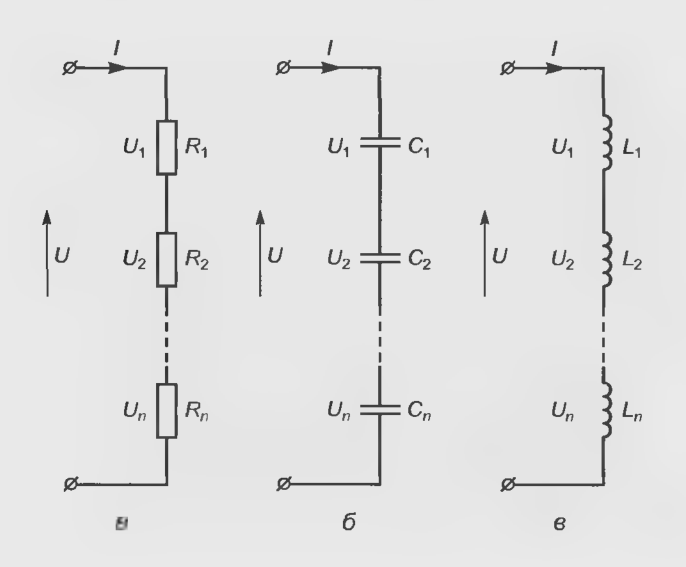


Рис. 7.19. Последовательное соединение элементов: (*а*) резисторов; (*б*) емкостей; (*в*) индуктивностей

Пусть последовательно соединены элементы индуктивности (рис. 7.19, *в*). Тогда в уравнении 7.30 заменим

$$U_k = L_k \frac{dI}{dt} \quad (7.36)$$

и получим

$$U = L_1 \frac{dI}{dt} + L_2 \frac{dI}{dt} + \ldots + L_n \frac{dI}{dt} = L \frac{dI}{dt}, \quad (7.37)$$

где

$$L = L_1 + L_2 + \ldots + L_n. \quad (7.38)$$

Это означает, что эквивалентная индуктивность равна сумме индуктивностей, входящих в последовательное соединение.

7.6. ИНТЕГРАЛЬНЫЕ МИКРОСХЕМЫ

Следующий важнейший вопрос связан с измерительной аппаратурой. Ушли в далекое прошлое приборы, работающие на лампах. Практически не применяются и транзисторы. Это связано с огромным количеством радиоэлектронных элементов, необходимых для создания того или иного современного измерительного прибора. Сочетание компактности, надежности работы и простоты в эксплуатации стало возможным на базе микроэлектроники.

Основным конструктивным принципом микроэлектроники является элементная интеграция, т.е. объединение в одном сложном радиоэлектронном элементе многих простых. Полученный сложный радиоэлектронный элемент называется интегральной микросхемой.

Интегральная микросхема — это микроэлектронное устройство, содержащее не менее пяти активных и пассивных элементов, которые изготавливаются в едином технологическом процессе, электрически соединены между собой, заключены в общий корпус и представляют единое целое.

По технологии изготовления различают полупроводниковые и гибридные интегральные микросхемы. В полупроводниковой интегральной микросхеме все элементы и межэлементные соединения выполнены в объеме и на поверхности полупроводника. В гибридной интегральной микросхеме пассивные элементы выполнены посредством нанесения различных пленок на поверхность диэлектрической подложки, а активные элементы — навесные (т.е. прикрепленные дополнительно) бескорпусные полупроводниковые элементы (диоды и транзисторы).

Интегральные микросхемы, таким образом, представляют собой целые функциональные устройства, предназначенные для преобразования электрического сигнала. По назначению они подразделяются на аналоговые и логические.

Аналоговые микросхемы обеспечивают пропорциональные зависимости между входным и выходным сигналами. Основными параметрами линейно-импульсных микросхем являются коэффициент усиления по напряжению K, входное сопротивление $R_{вх}$, выходное сопротивление $R_{вых}$, максимальное выходное напряжение $U_{вых\ max}$, нижняя и верхняя границы частотного диапазона $f_н$ и $f_в$.

Логические интегральные микросхемы — это устройства, в которых входные и выходные напряжения могут принимать определенные значения, при этом выходное зависит от наличия или отсутствия напряжения на входах. Описание логических интегральных микросхем не входит в нашу задачу.

7.6.1. Операционные усилители

Простейшим примером аналоговый микросхемы может служить операционный усилитель, изготовленный в виде одной платы. Операционный усилитель — это дифференциальный усилитель постоянного тока с высоким коэффициентом усиления. Условное обозначение, общепринятое для всех их типов, представлено на рис. 7.20. Входы обозначают как (+) и (–). Это, однако, не значит, что потенциал на одном входе всегда должен быть более положительным, чем на другом. Символика определяет относительную фазу выходного сигнала. Поэтому вход, обозначенный (+), называют обычно «неинвертирующий», а (–) — «инвертирующий».

Для операционного усилителя характерна необходимость использования отрицательной обратной связи. Отрицательная обратная связь — это процесс передачи выходного сигнала обратно на вход, при котором погашается часть входного сигнала. Впервые она была предложена Г.С. Блэком (G.S. Black) в 1928 г., но получил признание этот принцип значительно позже.

Отрицательная обратная связь уменьшает коэффициент усиления, но улучшает другие параметры усилителя. Крайне важно, что с ее помощью можно получить очень большое или очень малое входное сопротивление операционного усилителя.

Существуют два важных правила, которые определяют поведение операционного усилителя с обратной связью.

Первое правило сводится к тому, что выход операционного усилителя стремится к тому, чтобы разность напряжений между его входами была равна нулю. Иначе говоря, этот усилитель оценивает состояние входов и с помощью схемы обратной связи передает напряжение с выхода на вход так, что в результате разность напряжений между ними становится равной нулю.

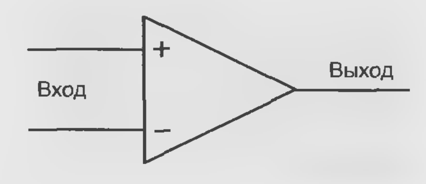


Рис. 7.20. Условное обозначение операционного усилителя

Второе правило сводится к тому, что входы операционного усилителя не потребляют ток.

Эти два правила достаточны для рассмотрения схем на операционных усилителях.

7.6.2. Основные схемы включения операционных усилителей

На основе операционных усилителей построена вся электронно-измерительная аппаратура, применяющаяся как в эксперименте, так и клинике при регистрации биопотенциалов и токов. В этом случае применяются инвертирующий усилитель, неинвертирующий усилитель и повторитель. В этом подразделе мы рассмотрим основные схемы включения операционных усилителей, а их применение для решения той или иной экспериментальной задачи мы будем рассматривать в следующих главах.

Инвертирующий усилитель

Рассмотрим схему, представленную на рис. 7.21. Ее анализ основан на изложенных выше правилах. Потенциал в (+) равен электрическому потенциалу Земли. Следовательно, потенциал в (–) также будет равен этому потенциалу. Это значит, что падение напряжения на резисторе R_2 равно $U_{\text{вых}}$, а на резисторе R_2 — $U_{\text{вх}}$. Зная, что входы операционного усилителя не потребляют ток, получаем

$$\frac{U_{\text{вых}}}{R_2} = -\frac{U_{\text{вх}}}{R_1}. \quad (7.41)$$

Иначе говоря, коэффициент усиления по напряжению K равен

$$K = \frac{U_{\text{вых}}}{U_{\text{вх}}} = \frac{R_2}{R_1}. \quad (7.42)$$

Недостаток этой схемы связан с тем, что она обладает небольшим входным сопротивлением (вспомните правило согласования). Этот недостаток устранен в следующем варианте подключения. Выходное сопротивление в этом случае равно величинам менее 1 Ом.

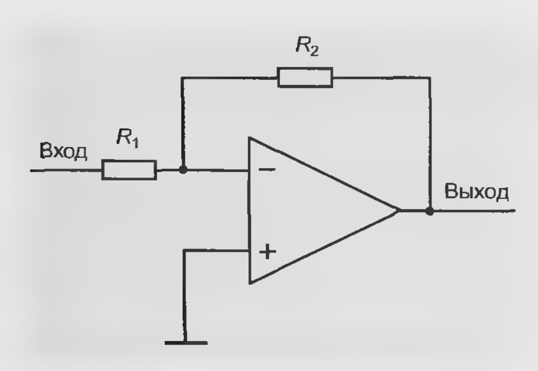


Рис. 7.21. Инвертирующий усилитель

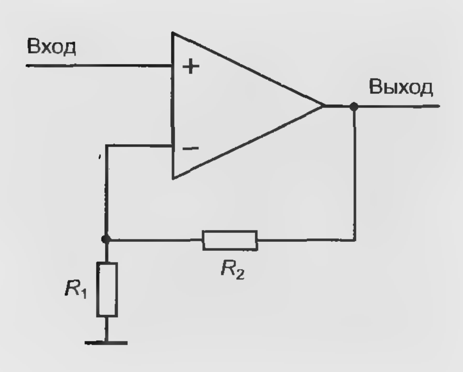


Рис. 7.22. Неинвертирующий усилитель

Неинвертирующий усилитель

Рассмотрим схему, представленную на рис. 7.22. Потенциал на входе (+) равен потенциалу на выходе (–), или

$$U = U_{\text{вх}}. \quad (7.43)$$

Напряжение U снимается с делителя напряжения

$$U = U_{\text{вых}} R_1/(R_1 + R_2). \quad (7.44)$$

Если $U = U_{\text{вх}}$, то коэффициент усиления K равен

$$K = \frac{U_{\text{вых}}}{U_{\text{вх}}} = 1 + \frac{R_2}{R_1}. \quad (7.45)$$

Входное сопротивление этого усилителя крайне велико и достигает сотен мегаом, а для усилителей на полевых транзисторах — до 10^{12} Ом. Выходное сопротивление в этом случае равно менее 1 Ом.

Повторитель

Рассмотрим схему, представленную на рис. 7.23. Это повторитель на основе операционного усилителя. По существу, это неинвертирующий усилитель, в котором сопротивление резистора R_1 равно бесконечности, а сопротивление резистора $R_2 = 0$. Коэффициент усиления K такого усилителя равен 1. При этом

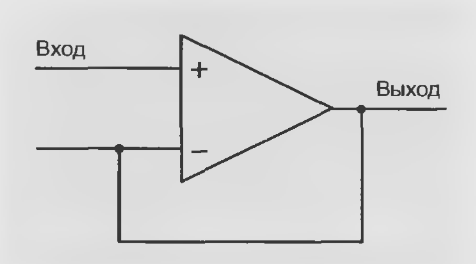


Рис. 7.23. Повторитель

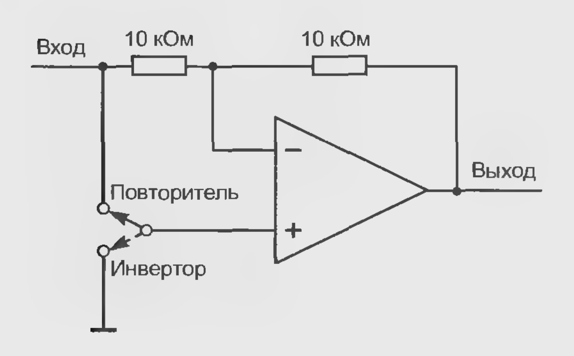


Рис. 7.24. Схема с инвертированием по выбору (вариант 1)

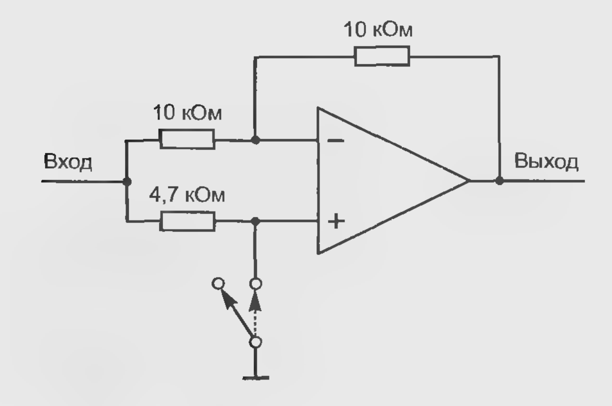


Рис. 7.25. Схема с инвертированием по выбору (вариант 2)

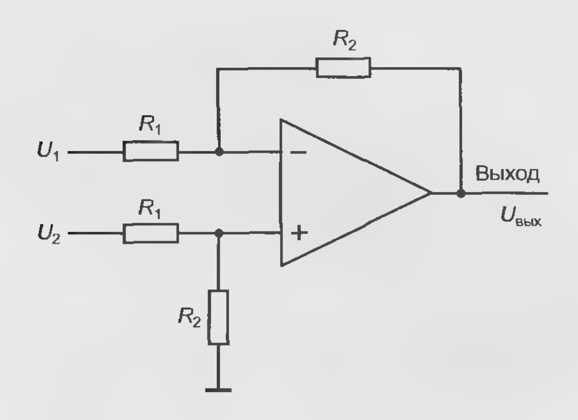


Рис. 7.26. Дифференциальный усилитель

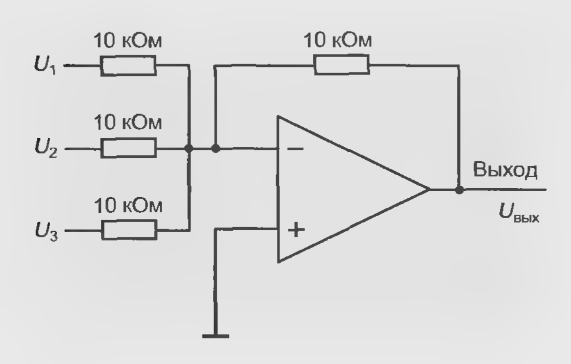


Рис. 7.27. Суммирующий усилитель

входное сопротивление крайне велико, а выходное — мало.

7.6.3. Конкретные линейные схемы на операционных усилителях

Схемы с инвентированием по выбору

Схемы, представленные на рис. 7.24 и рис. 7.25, позволяют инвертировать выходной сигнал или пропускать его без инвертирования в зависимости от положения переключателя. Положение переключателя определяет также коэффициент усиления по напряжению, который может быть равен или +1, или –1.

Дифференциальный усилитель

На рис. 7.26 представлен дифференциальный усилитель, коэффициент усиления которого K равен

$$K = R_2/R_1, \qquad (7.46)$$

а выходное напряжение $U_{вых}$ равно

$$U_{вых} = \frac{R_2}{R_1}(U_2 - U_1). \qquad (7.47)$$

В этой схеме необходимо обеспечить точное согласование резисторов. Наиболее эффективным путем является создание запаса резисторов с сопротивлением 100 кОм и точностью 0,01 %. Коэффициент усиления дифференциального усилителя в этом случае будет равен единице, но его можно увеличить за счет последующих усилительных каскадов.

Суммирующий усилитель

На рис. 7.27 представлена схема суммирующего усилителя.

Это один из вариантов инвертирующего усилителя. Точка (–) имеет потенциальный нуль, поэтому входной ток равен

$$I_{вх} = \frac{U_1}{R} + \frac{U_2}{R} + \frac{U_3}{R}. \qquad (7.48)$$

Отсюда

$$U_{вых} = -(U_1 + U_2 + U_3). \qquad (7.49)$$

Входные резисторы не обязательно должны быть одинаковыми. В противном случае получается взвешенная сумма.

Усилитель мощности

Для того чтобы получить большие выходные токи, к выходу операционного усилителя можно подключить мощный транзисторный повторитель, как это показано на рис. 7.28.

В качестве примера показан инвертирующий усилитель. Этот транзисторный повторитель можно подключать к любому операционному усилителю. Сигнал обратной связи снимается с эмиттера; следовательно,

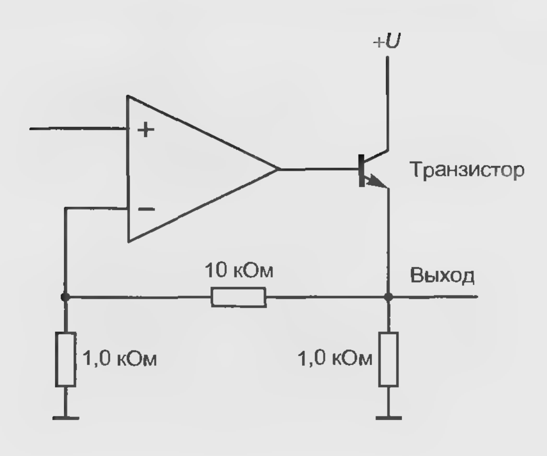


Рис. 7.28. Усилитель мощности с одним мощным транзисторным повторителем

обратная связь определяет нужное выходное напряжение независимо от падения напряжения *U*.

При использовании этой схемы возникает проблема, связанная с тем, что повторитель может только отдать ток. Как и в случае транзисторного повторителя, проблема решается применением двухтактного варианта схемы (рис. 7.29).

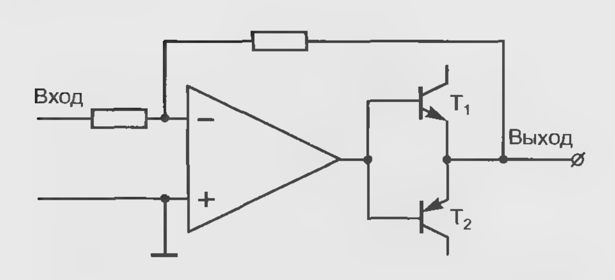


Рис. 7.29. Усилитель мощности с двухтактным подключением транзисторов T_1 и T_2

Резюме

1. Для понимания процессов, происходящих на мембране клетки, обычно рассматриваются эквивалентные электрические схемы, включающие в себя набор радиоэлектронных элементов с определенными функциями. Кроме того, подавляющее большинство методов электрофизиологического исследования базируется на электронно-измерительной аппаратуре.

2. Электрическими цепями называют совокупность радиоэлектронных элементов, которые соединены между собой проводниками или проводящими средами. Любую электрическую цепь можно представить в виде узлов, которые являются источниками или приемниками сигналов.

3. В электрофизиологии при помощи радиоэлектронных элементов моделируются клетки и ткани нашего организма. Так, бислой липидов, лежащий в основе строения мембраны клетки и имеющий электрическую емкость, можно описать и как конденсатор, и как резистор.

4. Напряжение *U*, приложенное к элементу активного сопротивления *R*, и ток *I*, проходящий через него, связаны между собой линейным соотношением, представляющим собой запись закона Ома.

5. Особенностью параллельного соединения нескольких элементов является равенство напряжений, приложенных к зажимам любого из элементов.

6. Особенностью последовательного соединения элементов является равенство токов в каждом из элементов, входящих в него.

7. Интегральная микросхема — это микроэлектронное устройство, содержащее не менее пяти активных и пассивных элементов, которые изготавливаются в едином технологическом процессе, электрически соединены между собой, заключены в общий корпус и представляют единое целое.

8. Операционный усилитель — это дифференциальный усилитель постоянного тока с высоким коэффициентом усиления. При этом выходной сигнал управляет входным, т.е. операционный усилитель выполняет операцию.

Вопросы для повторения

1. Дайте определение электрического тока.
2. Что такое проводники электрического тока и изоляторы?
3. Нарисуйте синусоидальные, линейно меняющиеся, треугольные, прямоугольные сигналы, импульсы, скачки и пики, сигналы шумов.
4. Дайте определение источника и приемника сигнала.
5. Что такое «правило согласования» и для чего оно применяется?
6. Расскажите о сопротивлении, конденсаторе и индуктивности.
7. Изложите первый и второй законы Кирхгофа.
8. Что такое интегральная микросхема?
9. Нарисуйте основные схемы включения операционных усилителей: схему с инвентированием по выбору, дифференциальный усилитель, суммирующий усилитель, усилитель мощности.



ГЛАВА

ОТВЕТ КЛЕТКИ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ТОКОМ

Для возбудимых тканей электрический ток является адекватным раздражителем. Чтобы возникло возбуждение (потенциал действия) в электровозбудимой клетке или нервном волокне, раздражитель должен деполяризовать клетку до уровня критической деполяризации мембраны или до ее порогового потенциала. При этих смещениях потенциала покоя (потенциала мембраны) происходит активация потенциалуправляемых Na^+-каналов и возникает электрический ток, ведущий к дальнейшей интенсивной деполяризации мембраны в виде потенциала действия. При применении в качестве раздражителя прямоугольных импульсов электрического тока наблюдается следующее соотношение амплитуды и длительности импульса. При длительном импульсе сила тока, необходимая для возбуждения, может быть небольшой. По мере сокращения длительности импульса необходимо увеличивать силу тока, чтобы он сохранял свою эффективность в качестве раздражителя и приводил к возникновению потенциала действия.

Как отмечалось в предыдущей главе, к числу физических раздражителей принадлежит электрический ток. Этот тип раздражителя интересен тем, что в организме все электровозбудимые клетки сами генерируют электрический ток, а электроневозбудимые клетки, т.е. хемовозбудимые и механовозбудимые, реагируют на действие соответствующего раздражителя также возникновением электрического тока (см. гл. 6). Однако природа электрического тока, который регистрируется в клетках организма, принципиально отличается от электрического тока в металлических проводниках. Если в металле электрический ток определяется потоком электронов, то в клетках организма он переносится только ионами, т.е. в водном растворе заряды двигаются в форме ионов, например, Na^+, K^+ и др. Это характерно для электролитов — проводников второго рода.

Электрический ток в биологических системах нередко называют «биотоком», подчеркивая тем самым и его иную природу, и то, что он относится к клеткам живого организма. Например, в электровозбудимых клетках движение зарядов в форме ионов не только создает разность потенциалов на мембране клетки, но и приводит к специфическим сдвигам мембранного потенциала, которые называются потенциалами действия. Потенциалы действия присущи всем электровозбудимым клеткам. Например, в клетках нервной системы возникающие потенциалы действия распространяются по нервным волокнам и приходят от нее к периферическим органам — мышцам, железам, вызывая изменение их деятельности.

Электровозбудимые ткани в ответ на действие электрического раздражителя отвечают процессом возбуждения, первым компонентом которого является генерация потенциала действия. Однако чтобы возбуждение возникло, необходимо соблюсти ряд условий.

Большое количество работ было посвящено детальному изучению законов электрического раздражения. Их цель заключалась в том, чтобы узнать, какого рода электрические импульсы наиболее эффективны в качестве раздражителей и каковы характерные различия в электровозбудимости нервных и мышечных волокон разного типа. В результате было выяснено, что для возникновения процесса возбуждения важны: 1) **порог раздражения**; 2) **время действия раздражителя**; 3) **скорость нарастания раздражителя**. Рассмотрим эти вопросы подробнее.

Для начала введем определенные обозначения. Обозначение E_m используется только для мембранного потенциала в состоянии покоя клетки, а V_m — для любых мембранных потенциалов и в состоянии покоя, и при активности, а ΔV_m означает любое изменение мембранного потенциала.

Если на мембрану клетки воздействовать импульсами электрического тока положительной или отрицательной полярности, это вызовет смещение мембранного потенциала E_m соответственно либо в более положительную область **(деполяризация мембраны)** либо в более отрицательную **(гиперполяризация мембраны)**. На рис. 8.1 показано влияние прямоугольных импульсов электрического тока различной силы и полярности на мембранный потенциал E_m. Условием возникновения возбуждения, или потенциала действия в клетке или нервном волокне является величина **критической деполяризации**, или **критический потенциал** (E_c), электровозбудимой мембраны. Далее будет показано, что электрическое раздражение вызывает быстрое смещение мембранного потенциала клетки до уровня E_c, при котором происходит активация так называемых потенциалуправляемых Na^+-каналов, что и приводит к возбуждению мембраны в виде потенциала действия. Однако об этом речь пойдет в следующих главах.

Если исходный уровень потенциала покоя обозначить E_m, а критическую величину, до которой этот потенциал должен быть сдвинут в сторону 0 мВ для возникновения потенциала действия, E_c, то тогда можно ввести понятие «пороговый сдвиг мембранного потенциала» или **«пороговый потенциал»**, ΔV_m, и связать эти три величины следующим выражением:

$$E_m + V_m = E_c$$

или

$$\Delta V_m = E_c - E_m.$$

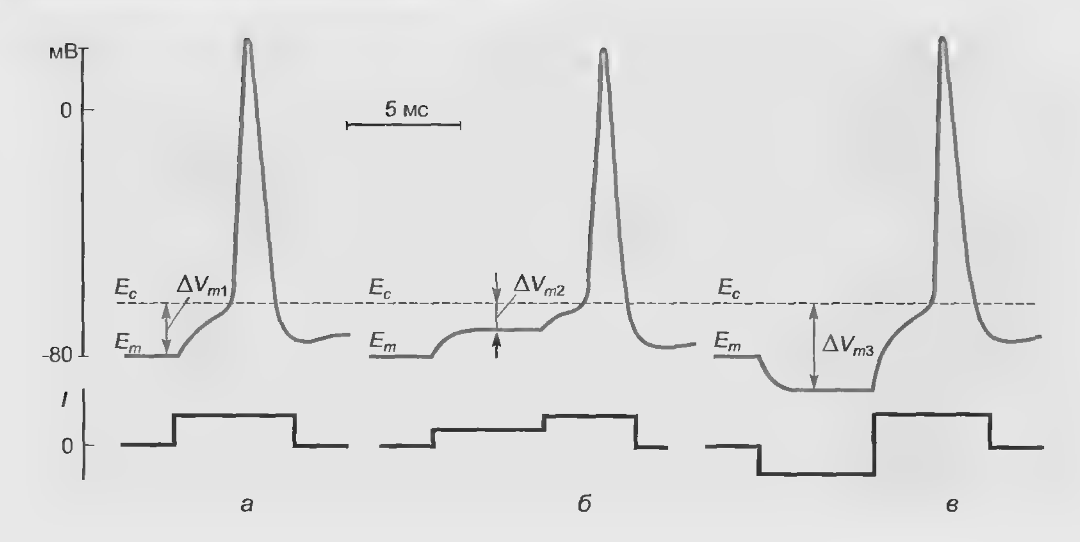


Рис. 8.1. Соотношения между исходным уровнем потенциала покоя (E_m), критическим уровнем деполяризации (E_c) и пороговым потенциалом (ΔV_m) в норме (*а*), при деполяризации (*б*) и гиперполяризации (*в*) (по Ходорову Б. И. Проблема возбудимости. М.: Медицина, 1969)

На рис. 8.1, *а* показан прямоугольный импульс электрического тока положительной полярности, вызывающий смещение мембранного потенциала до величины E_c, что приводит к возникновению потенциала действия. В этом случае величина порогового потенциала будет равна ΔV_{m1}.

На рис. 8.1, *б* показан ступенчатый прямоугольный импульс электрического тока положительной полярности, причем первая ступень, смещая E_m в более положительную область, не вызывает смещение мембранного потенциала до величины E_c. Поэтому на фоне этой первой ступени потенциал действия не возникает. Но в этом случае величина порогового потенциала будет меньше чем ΔV_{m1} и равна ΔV_{m2}. Вторая ступень вызывает смещение мембранного потенциала до величины E_c, что и приводит к возникновению потенциала действия.

На рис. 8.1, *в* также показан ступенчатый прямоугольный импульс электрического тока, но его первая ступень имеет отрицательную полярность, а вторая – положительную. Первая ступень смещает E_m в более отрицательную область. На фоне этой первой ступени потенциал действия не возникает, и в этом случае величина порогового потенциала будет больше чем ΔV_{m1} и равна ΔV_{m3}. Вторая ступень вызывает смещение мембранного потенциала до величины E_c, что и приводит к возникновению потенциала действия.

Из рисунка следует, что чем меньше разница между E_m и E_c, тем меньше пороговый потенциал и, следовательно, выше возбудимость ткани. Наоборот, чем больше разница между E_m и E_c, тем больше пороговый потенциал и меньше возбудимость ткани. Таким образом, минимальный сдвиг потенциала покоя, необходимый для того, чтобы E_m достиг критической величины E_c, и называют пороговым потенциалом. Точное измерение его абсолютной величины возможно только в опытах на одиночных возбудимых клетках.

На рис. 8.2 продемонстрирована более сложная ситуация. Если клетку с мембранным потенциалом, равным –80 мВ, поляризовать импульсами электрического тока отрицательной полярности, увеличивая их амплитуду, то ответы клетки проявятся в виде смещений мембранного потенциала, расположенных в более отрицательной, чем потенциал покоя, области (гиперполяризация мембраны). Если мембрану клетки поляризовать импульсами электрического тока положительной полярности, увеличивая их амплитуду, то ответы клетки проявятся в виде смещений мембранного потенциала в более положительную область (деполяризация мембраны). При этом если величина смещенного мембранного потенциала не будет достигать критического потенциала и если даже смещенный мембранный потенциал будет достигать величины критического потенциала лишь на короткое время (синяя кривая), то все эти ответы клетки будут расположены в подпороговой области. Если же величина раздражающего импульса электрического тока доходит до критического потенциала, то возникает потенциал действия (первый на рисунке), или если смещенный мембранный потенциал достигнет критического потенциала и будет длиться какое-то время (фиолетовая кривая), то также может возникать потенциал действия (второй на рисунке).

Из этих экспериментов был сделан вывод, что не только сила раздражителя, но и его длительность важны для возникновения потенциала действия.

Сама клеточная мембрана ведет себя как конденсатор с утечкой (напомним, что любой конденсатор со временем разряжается), постоянная времени которого определяется его собственными сопротивлением и емкостью. Для того чтобы короткий импульс электрического тока мог изменить потенциал мембраны, через нее должно пройти некоторое минимальное количество электричества (измеряемое произведением силы тока на время). По мере сокращения длительности импульса необходимо увеличивать силу тока, чтобы он сохранял свою эффективность в качестве раздражителя. Примерная кривая соотношения между силой и длительностью тока представлена на рис. 8.3.

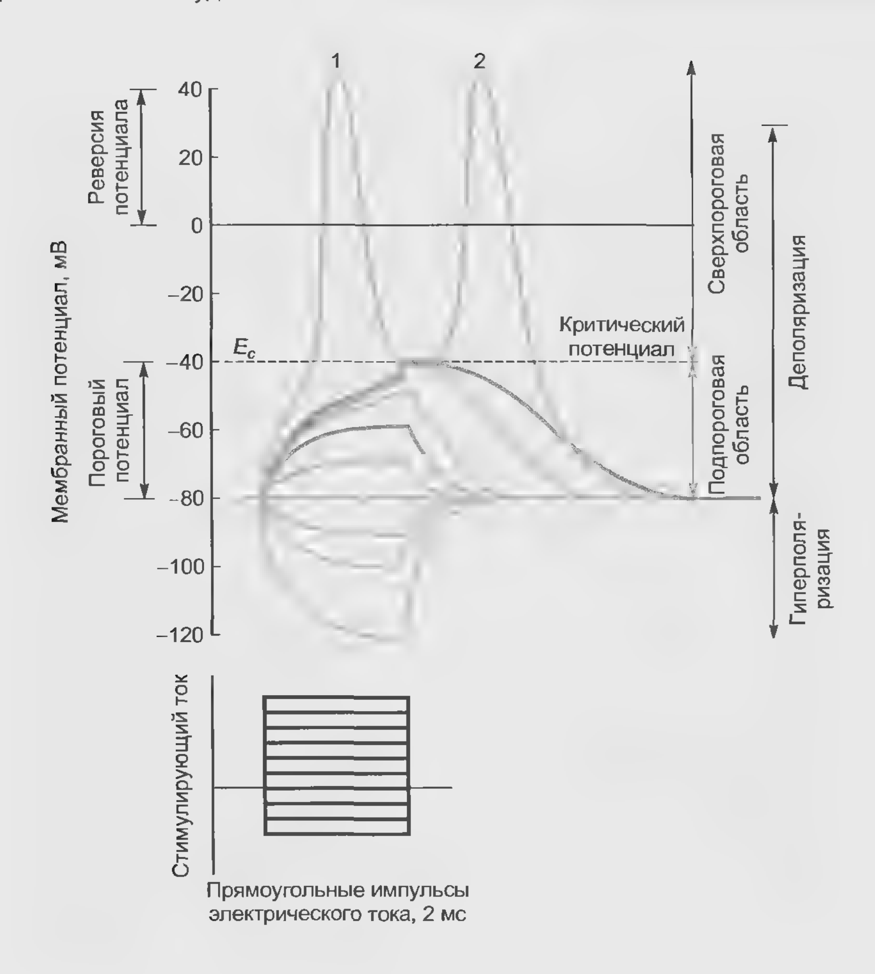


Рис. 8.2. Возникновение потенциала действия как результат критической деполяризации мембраны. Показаны смещения мембранного потенциала клетки, возникающие при ступенчатом изменении величины поляризующего тока, от потенциала покоя (–80 мВ) в более отрицательную область (гиперполяризация мембраны до -120 мВ) и в более положительную область (деполяризация мембраны до –40 мВ). Величина –40 мВ (пунктирная линия) является критической деполяризацией (E_c), при достижении которой возникает потенциал действия. Красным цветом показаны прямоугольные импульсы электрического тока положительной и отрицательной полярности, действующие на клетку (по B. Katz. *Nerve, muscle and synapse*. McGraw-Hill Book Company, 1966)

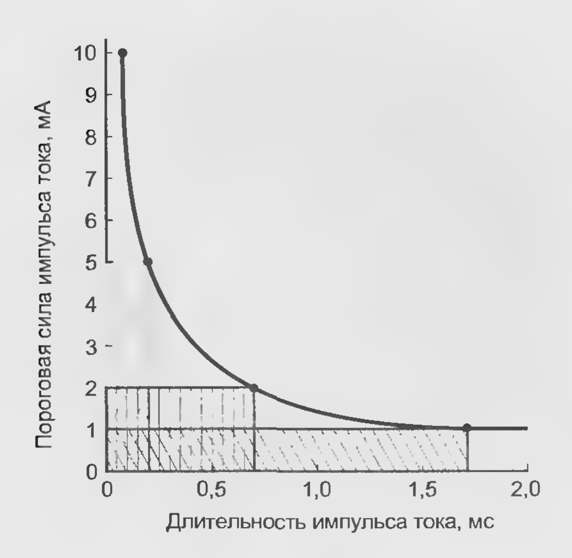


Рис. 8.3. Кривая, отражающая зависимость между длительностью прямоугольных импульсов раздражающего тока и его силой, необходимой для возбуждения клетки. Показаны также площади, соответствующие произведениям «сила тока · время», для трех различных прямоугольных импульсов электрического тока (по B. Katz. *Nerve, muscle and synapse*. McGraw-Hill Book Company, 1966)

Иначе говоря, с одной стороны, для прямоугольных импульсов электрического тока большой длительности существует некоторая минимальная сила тока, необходимая для возбуждения клетки. Более слабый ток неэффективен при любой длительности. С другой стороны, для прямоугольных импульсов электрического тока, вызывающих даже сверхпороговое смещение мембранного потенциала, необходима некоторая минимальная длительность, чтобы вызвать возбуждения клетки.

Еще одно свойство электровозбудимых клеток состоит в том, что они рано или поздно **«адаптируются»** к изменению, вызванному раздражителем. В случае электрического раздражения это значит, что постоянный электрический ток вначале эффективен, но в дальнейшем утрачивает свою действенность. Этот вопрос и его механизм будет рассматриваться позднее. Электрический ток, сила которого возрастает медленно, также может не вызвать возбуждения, даже если он постепенно достигнет величины, во много раз превышающей ту, при которой прямоугольный импульс уже эффективен.

По этой же причине неэффективен синусоидальный переменный ток очень низкой частоты: скорость изме-

нения силы тока при этом слишком мала. Переменный ток очень высокой частоты тоже не вызывает возбуждения, так как его полупериоды слишком коротки для того, чтобы изменить мембранный потенциал (на конденсаторе, который в данном случае является фильтром высоких частот). Другими словами, при очень высоких частотах мембранный потенциал не может следовать за раздражающим током и смещение потенциала оказывается крайне незначительным. Интересно, что самой эффективной, а потому и самой опасной формой электрического раздражения является воздействие бытового и промышленного переменного тока, т.е. синусоидальных волн с частотой 50 – 60 Гц.

В целом, мы рассмотрели ряд феноменологических аспектов влияния электрического тока на клетку и ввели ряд терминов, без которых невозможно дальнейшее обсуждение материала. Детальное обсуждение механизмов каждого явления и их рол и в функционировании клеток и тканей организма будут рассматриваться в следующих главах.

Резюме

1. Электрический ток является адекватным раздражителем для всех возбудимых тканей.

2. Для возникновения процесса возбуждения в виде потенциала действия раздражитель должен деполяризовать мембрану клетки до уровня критической деполяризации.

3. При достижении порогового потенциала активируются потенциалуправляемые Na^+-каналы и возникает электрический ток, ведущий к дальнейшей интенсивной деполяризации мембраны в виде потенциала действия.

Вопросы для повторения

1. Чем отличается критическая деполяризация от порогового потенциала?

2. Что подразумевается под деполяризацией и гиперволяризацией?

3. Нарисуйте кривую, отражающую зависимость между длительностью прямоугольных импульсов раздражающего тока и его силой, необходимой для возбуждения клетки.

4. Что подразумевается под процессом «адаптации клетки» к действию раздражителя?



ПАССИВНЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕМБРАНЫ КЛЕТКИ

Пассивные электрические свойства мембраны определяются ее емкостными и резистивными характеристиками. Емкостные характеристики липидного бислоя и реальной мембраны сходны, а резистивные различаются вследствие присутствия, прежде всего, белков, образующих ионные каналы. Пропуская через мембрану ступенчатые импульсы нарастающего деполяризующего или гиперполяризующего тока, можно построить ее вольтамперную характеристику и выяснить, является ли входное сопротивление клетки полностью пассивным (линейным) или оно зависит от мембранного потенциала. У большинства клеток входное сопротивление ведет себя нелинейно: для тока, текущего в одном направлении, оно больше, чем для противоположно направленного. Это свойство асимметрии отражает активную реакцию и называется выпрямлением. Ток, протекающий через мембрану, определяется емкостным и резистивным компонентом. Последний описывает собственно ионный ток, поскольку в клетке электричество переносится ионами. Пассивные свойства мембраны можно полностью описать двумя параметрами — постоянными времени и длины.

9.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Пассивные электрические свойства клетки связаны с электрическими свойствами ее мембраны, цитоплазмы и внешней среды. Как отмечалось в предыдущей главе, мембрана клетки представляет собой липидный бислой с включенными в него белками, часть из которых является ионными каналами, связывающими внутреннюю и внешнюю среду клетки.

Начнем с искусственных мембран, представляющих собой только липидный бислой и не содержащих белков (рис. 9.1, *а*). Показанную на рис. 9.1, *а* мембрану можно изобразить в виде эквивалентной электрической схемы, включающей **емкостной компонент мембраны** (C) и **резистивный компонент** (R). Это связано с тем, что липидный бислой впрямую можно уподобить и **конденсатору**, и **резистору**.

Простейший **конденсатор** представляет собой две обкладки, находящиеся на небольшом расстоянии друг от друга. Когда его подсоединяют к источнику постоянного тока, то одна обкладка заряжается положительно, а другая отрицательно. Емкость такого конденсатора зависит от их площади (чем меньше площадь, тем меньше емкость) и расстояния между ними (чем меньше расстояние, тем больше емкость). Напряжение V на зажимах элемента емкости и ток I, проходящий через элемент, связаны между собой соотношением

$$I = C\frac{dV}{dt}.$$

Удельная емкость (C) искусственных липидных мембран Мюллера и Мюллера — Рудина равна около 0,4—1 мкФ/см². (Эта величина близка и для мембран клеток, поскольку и их емкость обусловлена исключительно липидным бислоем.)

Вместе с тем искусственный липидный бислой обладает крайне высоким **сопротивлением** (R), величина

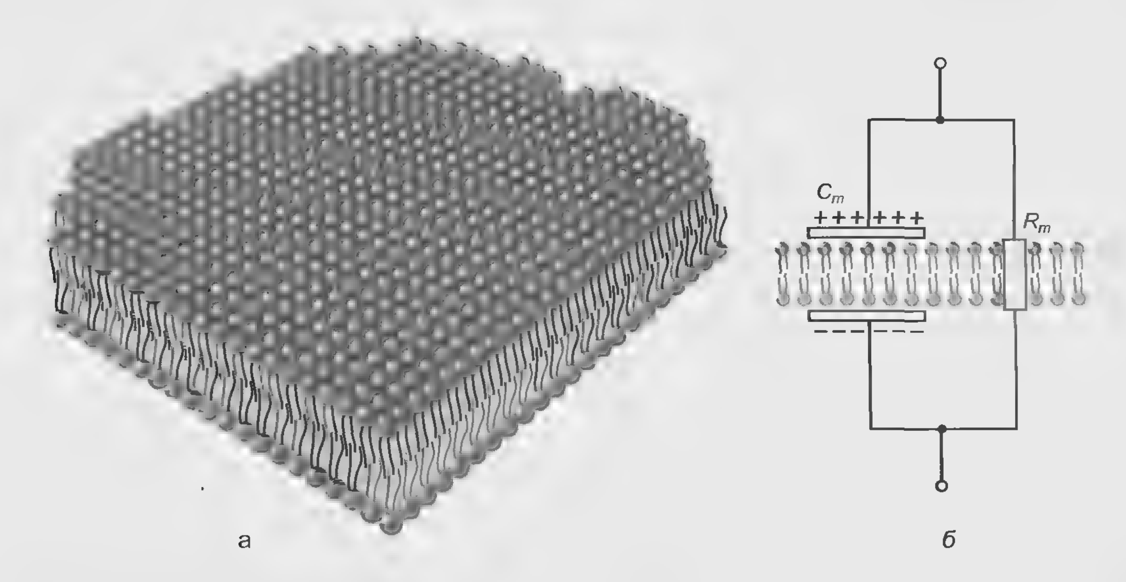


Рис. 9.1. Модель искусственной мембраны (а) и ее эквивалентная электрическая схема (б), состоящая из емкости (конденсатора), роль которого играет липидный бислой, и сопротивления этого липидного бислоя

которого лежит в диапазоне $10^6 - 10^9$ Ом·см^2 (поскольку жир, по существу, является «изолятором»), что на несколько порядков выше сопротивления биологической мембраны (R_m), величина которой около 10^3 Ом·см^2. Как отмечалось, столь высокое сопротивление липидного бислоя можно понизить путем добавления белков или соединений, образующих ионные каналы.

В электротехнике напряжение V, приложенное к элементу активного сопротивления R, и ток I, проходящий через него, связаны между собой линейным соотношением, которое представляет собой запись закона Ома

$$V = IR.$$

Рассмотрим теперь реальную мембрану клетки, представленную на рис. 9.2, *а*. Она содержит, разумеется, липидный бислой, в который встроены белковые молекулы, выполняющие разнообразные функции, о чем речь пойдет далее. Это и различные рецепторные белки, и белки ионных каналов, через которые ионы движутся пассивно, и, наконец, белки, ответственные за активный перенос ионов (например, показанная на рисунке Na^+/K^+-АТФаза).

Показанную на рис. 9.2, *а* мембрану можно представить в виде эквивалентной электрической схемы (рис. 9.2, *б*), включающей емкостной компонент мембраны (C_m) и резистивный компонент (R_m). Емкостной компонент реальной мембраны клетки обусловлен исключительно ее липидным бислоем, а резистивный — белками, встроенными в липидный бислой и, прежде всего, белками, образующими ионные каналы. Но в эквивалентную электрическую схему, представленную на рис. 9.2, *б*, введена еще и **батарея** (E_m), формирующая разность потенциалов относительно мембраны. Ее роль выполняет специфический белок — Na^+/K^+-АТФаза, которая создает разность потенциалов относительно мембраны клетки, т.е. сама мембрана является источником электрического потенциала (сравните с рис. 9.1, *б*). Однако описание батареи применительно к мембране клетки мы будем рассматривать в далее, а сейчас ограничимся детальным обсуждением пассивных электрических характеристик - сопротивления и емкости.

Пассивные электрические свойства клеток впервые были продемонстрированы на примере нервных клеток, через мембрану которых пропускали малые деполяризующие или гиперполяризующие токи.

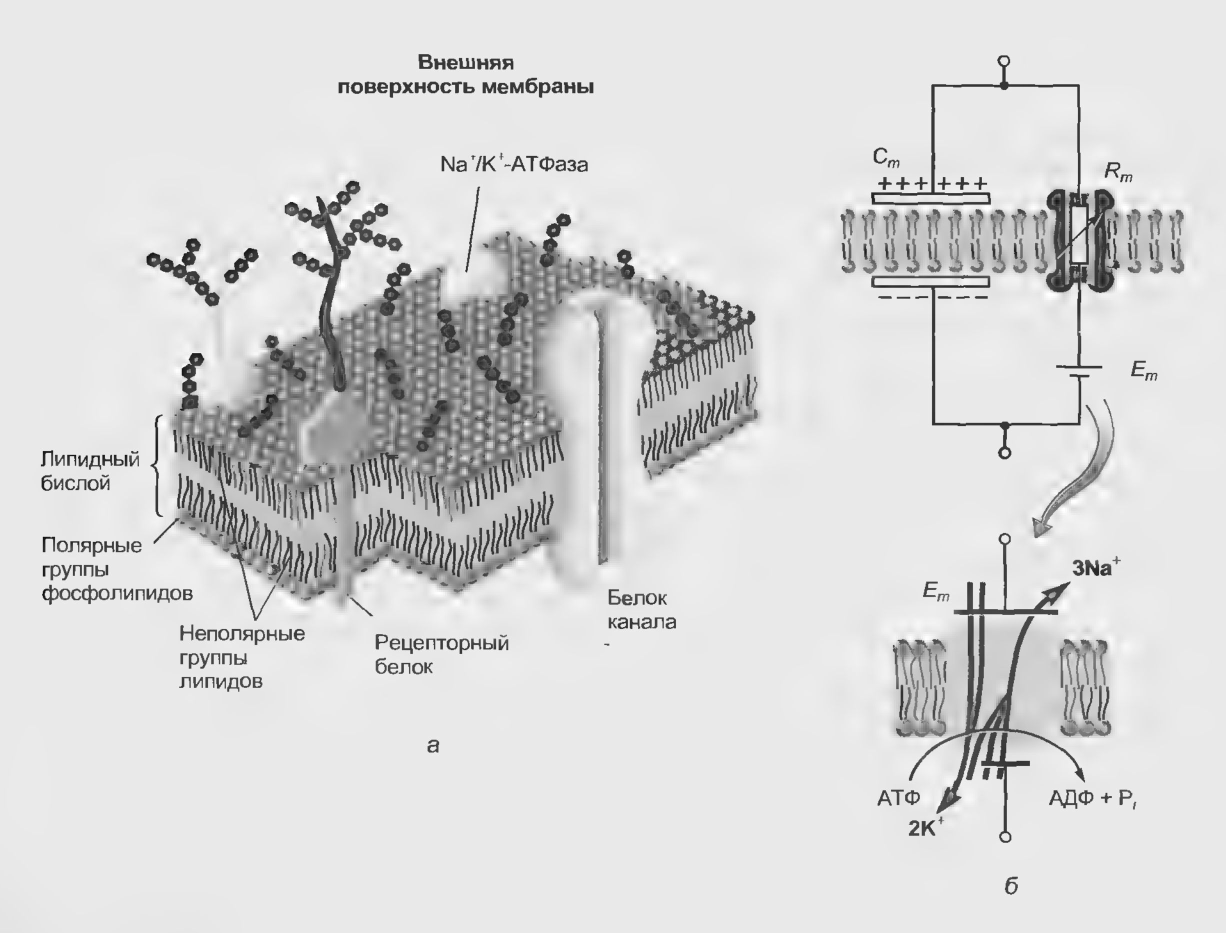


Рис. 9.2. Модель мембраны клетки (а) и ее эквивалентная электрическая схема (*б*), состоящая из конденсатора (C_m), роль которого играет липидный бислой, переменного сопротивления (R_m), помогающего моделировать ионные каналы, находящиеся в открытом или закрытом состоянии, и батареи (E_m), создающей разность потенциалов между внешней и внутренней средой клетки. Обратите внимание, что на эквивалентной электрической схеме мембраны E_m последовательно соединена с R_m, что соответствует требованиям классической электроники. Однако роль батареи выполняет все та же мембрана, а разность потенциалов создает находящийся в мембране белок (фермент) Na^+/K^+-АТФаза, которая схематично представлена в круге

9.2. СОПРОТИВЛЕНИЕ

Для изучения мембран клеток применяются законы, используемые для описания элементов линейных цепей и их параллельного и последовательного соединений, которые рассматривались в гл. 7. Обсудим их применительно к пассивным электрическим характеристикам клеток.

Одно из этих пассивных электрических свойств отношение изменения мембранного потенциала (ΔV_m) к току I, текущему через мембрану (рис. 9.3). Это отношение называется **сопротивлением мембраны** (R) и измеряется в Омах. Сопротивление характеризует способность мембраны препятствовать протеканию тока. Поскольку ток течет не только через нее, но и через внутреннюю и наружную среды, а геометрия клетки часто неизвестна, суммарное сопротивление, преодолеваемое током, называется **входным сопротивлением** (R_{input} или R_{in}). Закон Ома, описывающий соотношение между током, напряжением и сопротивлением в электрических цепях, полностью применим и к биологическим мембранам:

$$R_m = \frac{\Delta V_m}{I}. \qquad (9.1)$$

Величина, обратная сопротивлению ($1/R_{in}$), характеризует способность мембраны проводить ток. Это соотношение называется **проводимостью** (G_{in}). Уменьшение сопротивления мембраны эквивалентно увеличению проводимости.

$$G_{in} = \frac{1}{\Delta V_m}. \qquad (9.2)$$

Рассмотрим идеализированное тело нейрона без аксонов и дендритов (рис. 9.4).

Если с помощью внутриклеточного электрода пропускать ток силой 0,1 нА (1 нА = 10^{-9} А) наружу, то он равномерно протекает через всю поверхность клеточной мембраны (за счет эквипотенциальности поверхности шара идеализированной клетки). В результате деполяризационный сдвиг потенциала на 10 мВ, зарегистрированный в соседней точке внутри клетки, указывает на то, что в этой точке клетка (мембрана и аксоплазма) имеет сопротивление 100 МОм (1 МОм = 10^6 Ом):

$$R_m = \frac{\Delta V_m}{I} = \frac{10 \cdot 10^{-3}}{1 \cdot 10^{-10}} = 100 \cdot 10^6 \text{ Ом}.$$

Такая величина типична, например, для нервных клеток моллюсков. В зависимости от геометрии клетки и свойств мембраны входные сопротивления нейронов могут варьировать в пределах от 10^5 до 10^8 Ом; чем меньше клетка, тем выше ее входное сопротивление (при одинаковых свойствах мембраны). Сопротивление мембраны можно изобразить соединенным последовательно с батареей, создающей мембранный потенциал E_m (см. рис. 9.3).

Поскольку при измерении R_m размеры и форма нейрона не учитываются, этот параметр не подходит для сравнения свойств мембраны у клеток различной величины и формы. Вместо этого используется стандартизированный параметр – удельное сопротивление мембраны (R_m), которое соответствует поперечному сопротивлению 1 см^2 мембраны.

Таким образом, удельное сопротивление мембраны клетки определяется двумя факторами: 1) входным сопротивлением мембраны, являющимся мерой проводящих свойств мембраны (ее проницаемости для ионов); 2) общей площадью поверхности мембраны.

Удельное сопротивление цитоплазмы (r_{in}) определяют как сопротивление 1 см цитоплазмы с площадью поперечного сечения 1 см^2. Однако r_{in} мало (50 Ом·см), и им можно пренебречь.

Кроме того, используется удельное внеклеточное сопротивление r_{out} (Ом/см) на единицу длины для тока, текущего, например, вдоль аксона.

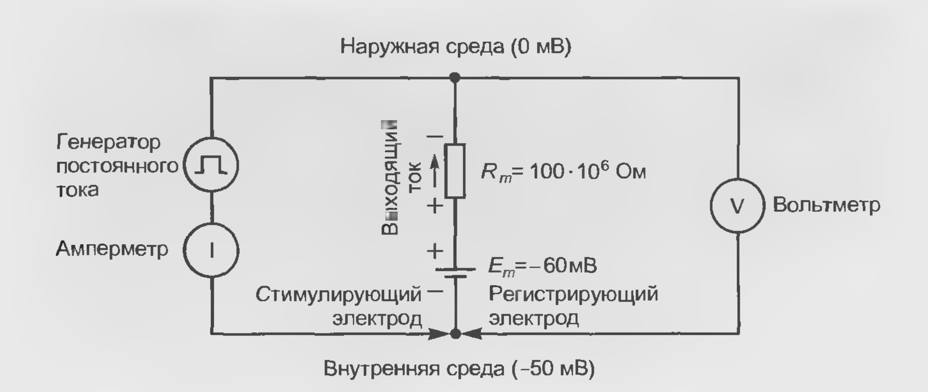


Рис. 9.3. Эквивалентная электрическая схема для участка мембраны, включающая только батарею (E_m), формирующую мембранный потенциал, и последовательно соединенное с ней электрическое сопротивление (R_m). От генератора через мембрану пропускается постоянный электрический ток. Его величина регистрируется амперметром. Импульс тока создает смещение мембранного потенциала ΔV_m. Мембранный потенциал регистрируется тем или иным измерительным прибором (для простоты на схеме показан вольтметр). Зная величину подаваемого тока и величину зарегистрированного потенциала по закону Ома, можно рассчитать входное сопротивление мембраны клетки

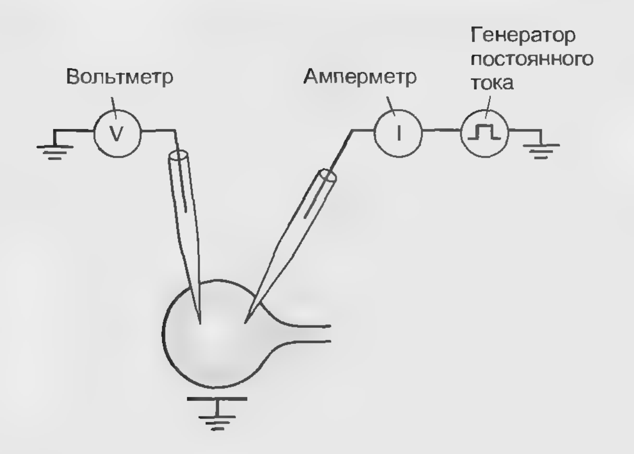


Рис. 9.4. Идеализированное тело клетки с эквипотенциальной поверхностью (например, нейрона без аксона и дендритов) при исследовании внутриклеточных потенциалов. Согласно классической схеме в клетку введен один микроэлектрод, регистрирующий ее потенциал, и второй микроэлектрод, соединенный с генератором прямоугольных импульсов электрического тока, используемый для смещения потенциала клетки в сторону деполяризации или гиперполяризации

Для сферической клетки без дендритов с радиусом r и поверхностью $4\,\pi r^2$ величина R_m определяется по формуле

$$R_m = R_m \cdot 4\pi r^2.$$

Для клетки, имеющей входное сопротивление 100 МОм и радиус 100 мкм (площадь поверхности $1{,}26 \cdot 10^{-3}$ или приблизительно 10^{-3} см^2), получим

$$R_m = 10^8\ \text{Ом} \cdot 10^{-3}\ \text{см}^2 = 10^5\ \text{Ом} \cdot \text{см}^2 = 100\,000\ \text{Ом} \cdot \text{см}^2.$$

Эта величина также типична для тел нервных клеток моллюсков. У большинства других животных мембраны клеточных тел нейронов более проницаемы для ионов и обладают значительно меньшими величинами мембранного сопротивления — примерно от 20 Ом · см^2 (перехваты Ранвье периферических аксонов лягушки) до 16 000 Ом · см^2 (тела маутнеровских клеток миноги).

Однако в экспериментальной работе площадь поверхности клетки измерить крайне сложно, поэтому в исследованиях для нормирования используют емкость мембраны, так как она пропорциональна площади поверхности клетки.

9.3. ВОЛЬТ-АМПЕРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Вольт-амперная характеристика, или ***I*— *V*-кривая**, представляет собой зависимость величин тока, генерируемого клеткой, от величин подаваемого на нее потенциала при его ступенчатом смещении в положительную или отрицательную область (например, от +100 до –100 мВ). Однако для определения пассивных электрических свойств мембраны применяют иной вариант ее построения. В этом случае клетку нельзя возбуждать, поэтому выбирается диапазон смещений потенциала в ответ на ступеньки электрического тока в подпороговой области, например, от –80 до –40 мВ. При этом, зная величины подаваемых ступенек тока, протекающего через мембрану, можно регистрировать смещение ее потенциала.

Для того чтобы разобраться в этом вопросе, перед тем как рассматривать вольт-амперные характеристики мембраны, обратим внимание на вольт-амперные характеристики элементов, ее моделирующих, которые представлены на рис. 9.5. К ним относятся постоянное или переменное сопротивление и батарея. Детальное описание вольт-амперных характеристик применительно к этим элементам приведено в подрисуночной подписи, куда мы и отсылаем читателя для ознакомления с этим вопросом.

После изучения этого вопроса рассмотрим реальную клетку. Пропуская через мембрану ступенчатые импульсы деполяризующего или гиперполяризующего тока в диапазоне от –80 до –40 мВ, можно построить вольт-амперную характеристику клетки (в данном случае зависимость установившегося потенциала от величины пропускаемого тока) и выяснить, является ли входное сопротивление полностью пассивным (линейным) или зависит от мембранного потенциала (рис. 9.6).

У некоторых возбудимых клеток и большинства невозбудимых клеток отношение $\Delta V_m/\Delta I$ в подпороговой области постоянно для небольших положительных или отрицательных ступенчатых смещений тока (рис. 9.6, *а*). У этих клеток R_m (определяемое по наклону вольт-амперной характеристики) в этой области постоянно и не зависит от потенциала мембраны.

Однако у большинства возбудимых клеток, например нервных, входное сопротивление ведет себя нелинейно. Для тока, текущего в одном направлении, оно больше, чем для тока, текущего в противоположном. Это свойство асимметрии мембранного сопротивления отражает активную реакцию и называется **выпрямлением**. Выпрямление обычно бывает двух видов. Один вид, **задержанное выпрямление**, возникает, когда мембрану деполяризуют от уровня потенциала покоя (рис. 9.6, *б*). Именно этот эффект можно наблюдать при деполяризации мембраны импульсами постоянного электрического тока. После первоначального смещения мембранный потенциал уменьшается в результате отстающего во времени (по отношению к началу импульса тока) снижения сопротивления. Как следствие, мембрана оказывает меньшее сопротивление деполяризующему току, чем гиперполяризующему. При более сильных величинах деполяризации задержанное выпрямление более выраженно. Например, в большинстве нервных клеток эффект задержанного выпрямления проявляется вблизи (и выше) порогового потенциала, а у некоторых нейронов даже при малых деполяризациях. Второй вид нелинейности называется **аномальным выпрямлением** (рис. 9.6, *в*), так как он имеет обратный знак по отношению к задержанному выпрямлению. Обычно он наблюдается,

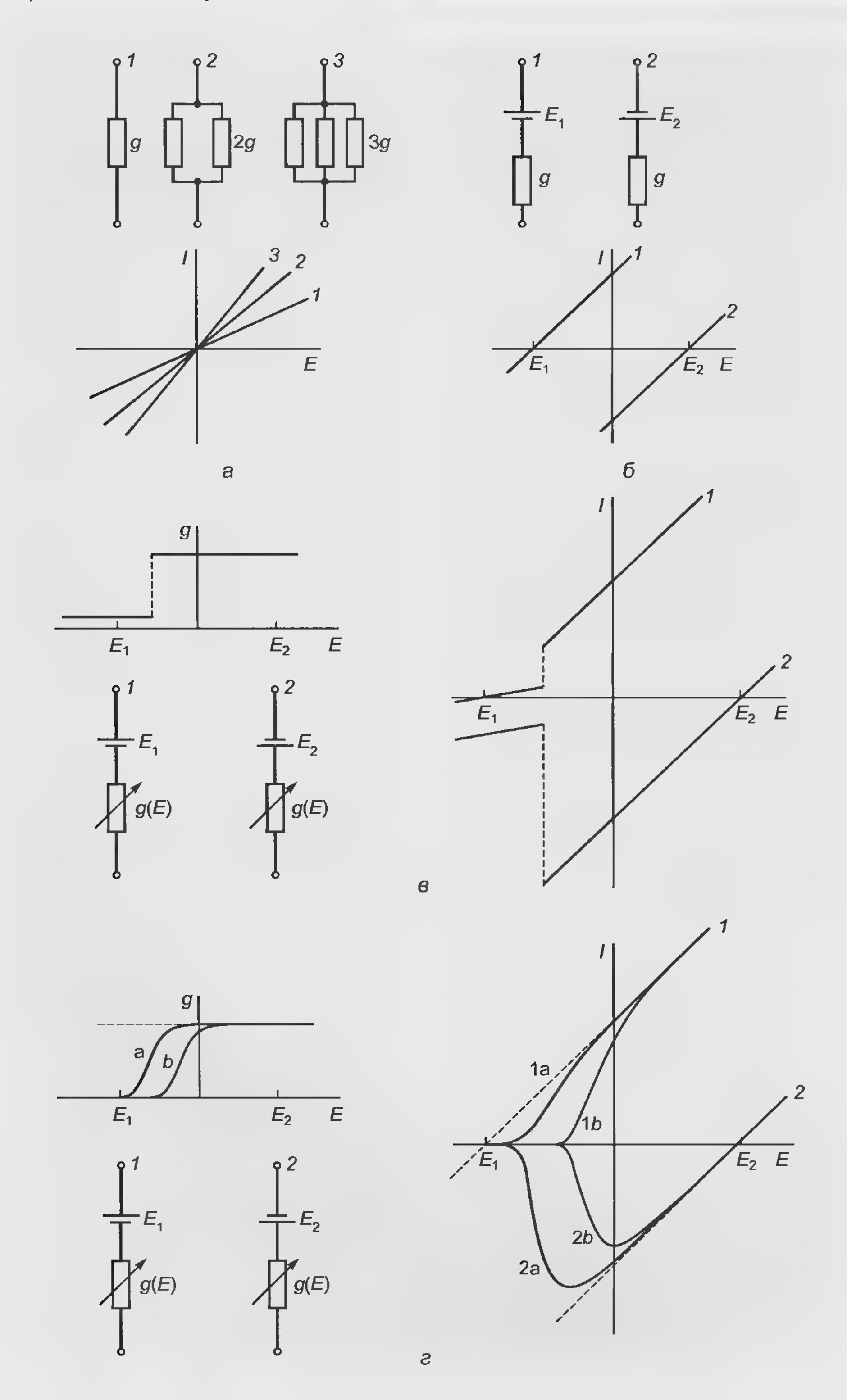


Рис. 9.5. Вольт-амперные характеристики радиоэлектронных элементов, при помощи которых представляют эквивалентную электрическую схему мембраны клетки. (а) Мембрана, моделируемая как одно, два или три параллельно включенных сопротивления, т.е. как имеющая один, два или три открытых ионных канала, вольт-амперные характеристики которых имеют наклон *1*, *2* или *3* соответственно. (*б*) Мембрана, моделируемая как сопротивление, и батарея, подключенная противоположными полюсами. В этом случае мембрана рассматривается как структура, имеющая канал с негативной или позитивной электродвижущей силой и вольт-амперные характеристики с негативным или позитивным смещением относительно нуля. (*в*) Мембрана, моделируемая как переменное сопротивление, и батарея, подключенная противоположными полюсами. Этот случай соответствует ситуации, когда каналы переходят из состояния с низкой проводимостью в состояние с высокой проводимостью (см. проводимость *g* относительно *E*). В этом случае вольт-амперные характеристики состоят из двух линейных сегментов. (*г*) Мембрана, моделируемая как переменное сопротивление, и батарея, подключенная противоположными полюсами. Это модель каналов со сглаженной потенциалзависимой вероятностью открытого состояния (см. средние *g* относительно *E*). В этом случае на кривых пунктирные линии соответствуют постоянно высокой проводимости и одинаковы с кривыми, представленными в части *в*. Однако когда каналы закрыты при негативных потенциалах, понижающих *g*, ток уменьшается соответственно от его максимальной величины (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*, Sinauer Associates Inc, 1992)

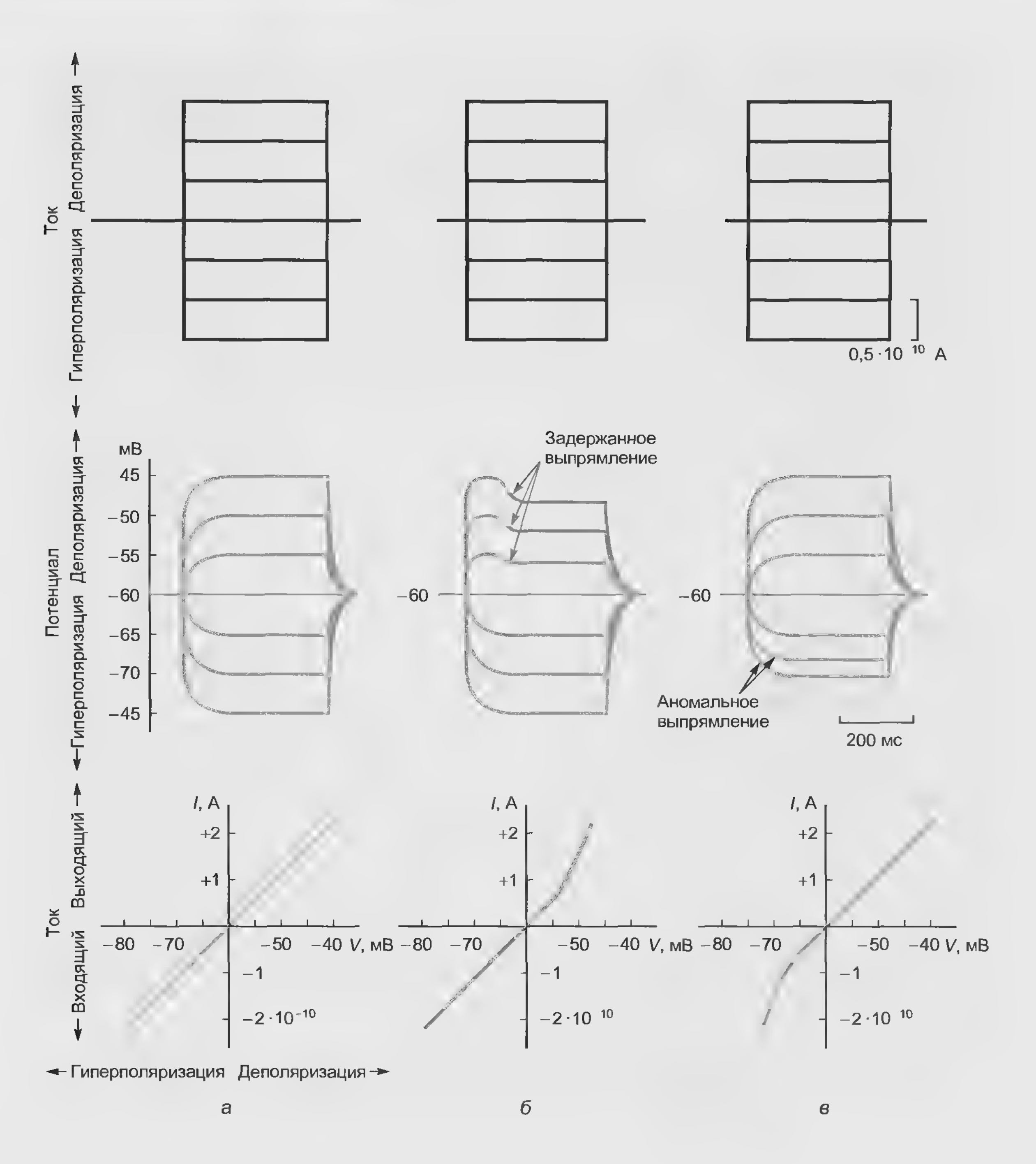


Рис. 9.6. Вольт-амперные характеристики. Пропуская через клетку ступенчатые импульсы электрического тока положительной или отрицательной полярности, можно построить вольт-амперную характеристику клетки или зависимость *I* от *V* (построить *I*—*V*-кривую). Во всех трех приведенных случаях (*а*, *б*, *в*) применяются одинаковые импульсы электрического тока, представленные в верхнем ряду. (*а*) Ступенчатое увеличение прямоугольных импульсов электрического тока положительной или отрицательной полярности (верхний рисунок) вызывает пропорциональное и симметричное увеличение потенциала клетки (средний рисунок), что характеризуется линейной вольт-амперной характеристикой. График зависимости *I* от *V* представляет собой прямую линию (нижний рисунок). (*б*) Задержанное выпрямление. Ступенчатое увеличение прямоугольных импульсов электрического тока отрицательной полярности вызывает пропорциональное увеличение потенциала клетки в направлении гиперполяризации. Однако в отличие от линейной *I*—*V*-кривой в этом случае ступенчатое увеличение прямоугольных импульсов электрического тока положительной полярности вызывает деполяризацию, которая после короткой задержки снижается до нового уровня (средний рисунок). Это задержанное выпрямление, возникающее в результате задержанного увеличения проводимости для деполяризующего тока, на *I*—*V*-кривой выражается в наличии характерного изгиба вверх в области положительных значений мембранного потенциала (нижний рисунок). (*в*) Аномальное выпрямление. Ступенчатое увеличение прямоугольных импульсов электрического тока положительной полярности вызывает пропорциональное увеличение потенциала клетки в направлении деполяризации. Однако ступенчатое увеличение прямоугольных импульсов электрического тока отрицательной полярности вызывает прогрессивное уменьшение величины потенциала клетки в направлении гиперполяризации. Это аномальное выпрямление, которое отражает увеличение проводимости для импульсов электрического тока отрицательной полярности, на *I*—*V*-кривой выражается в виде большего наклона кривой в области отрицательных потенциалов (из Kandel E. R. *Cellular basis of behavior*, W. F. Freeman and Company, 1976)

когда мембрану гиперполяризуют от уровня покоя в более отрицательную область, и выражается в меньшем сопротивлении гиперполяризующему току, чем деполяризующему.

9.4. ЕМКОСТЬ МЕМБРАНЫ

Стимулируя клетку небольшими импульсами электрического тока, можно изучить еще одно свойство мембраны. Если даже импульсы тока (I_m), вызывающие изменение мембранного потенциала (ΔV_m), нарастают и спадают очень быстро (это прямоугольные импульсы), мембранный потенциал все равно будет нарастать и спадать медленно (см. рис. 9.6, *а*, 9.7, *а*). Это обусловлено еще одним физическим свойством мембраны — ее емкостью. Емкость накапливает заряды на своей поверхности и поэтому будет оказывать сопротивление любым изменениям потенциала. Ток может течь в емкость или из нее только тогда, когда напряжение на ней меняется. Как только емкость зарядится до потенциала, равного подаваемому на нее, емкостной ток прекратится. Таким образом, емкость не препятствует изменениям потенциала, а замедляет его увеличение и уменьшение.

Мембрана работает как емкость потому, что внутриклеточная и внеклеточная среды представляют собой электролиты, которые являются хорошими проводниками, тогда как имеющая высокое сопротивление мембрана служит хорошим «изолятором». Благодаря своим емкостным свойствам клетки могут накапливать (или разделять) заряды. Например, если импульс постоянного электрического тока вызовет изменение мембранного потенциала, то на внутренней и наружной поверхностях мембраны возникнет заряд, пропорциональный ΔV_m. Входная емкость мембраны (C_{in}) будет определяться как отношение заряда q (Кл), возникшего на каждой стороне мембраны, к изменению мембранного потенциала:

$$C_{in} = \frac{q}{\Delta V_m}.$$

Емкость клетки прямо пропорциональна площади поверхности мембраны (бóльшая площадь внешнего и внутреннего жидких проводников позволяет мембране удержать больший заряд) и обратно пропорциональна ее толщине (увеличение толщины мембраны уменьшает взаимодействие зарядов, находящихся на каждой из проводящих поверхностей). Поскольку толщина всех клеточных мембран примерно одинакова (7,5 нм), емкость мембраны (C_m) зависит, главным образом, от площади поверхности и рассчитывается на 1 см^2 поверхности мембраны. Мембранный потенциал клетки равен заряду мембраны, деленному на ее емкость ($V_m = q/C_m$). Емкость измеряется в фарадах; 1 Ф = 1 Кл (6,24 · 10^{18} электронов) на 1 В.

Если бы мы пропустили прямоугольный импульс электрического тока только через сопротивление мембраны, он вызвал бы прямоугольный скачок напряжения. Но поскольку мембрана работает так же, как и емкость, а та удерживает заряды, проходящему через мембрану току требуется некоторое время, чтобы изменить потенциал на мембране. Поскольку емкость и сопротивление мембраны соединены параллельно, напряжение на них будет одно и то же, так что в каждый данный момент емкость мембраны будет нести заряд, пропорциональный мембранному потенциалу. Для того чтобы импульс электрического тока смог полностью изменить мембранный потенциал до нового значения (определяемого силой тока и сопротивлением мембраны), ток сначала должен изменить заряд на емкости мембраны и сдвинуть его до уровня, соответствующего новому мембранному потенциалу. Таким образом, ток, подаваемый в клетку, сначала должен войти в емкость и выйти из нее, изменив ее заряд. По мере того как мембранный потенциал постепенно приближается к своему новому значению, все меньшая доля тока проходит через емкость и все бóльшая доля начинает проходить через сопротивление. Когда емкость зарядится до конца, весь ток будет течь через сопротивление.

Таким образом, когда на мембрану подается импульс электрического тока, он идет по двум путям. Сначала ток протекает по емкости мембраны, изменяя заряд на ней. Этот компонент тока называется **емкостным током** (I_C). По мере заряда емкости снижаются емкостная составляющая тока и основная часть оставшегося тока, та, которая шла через сопротивление. Этот второй компонент называется **током сопротивления** (I_R) или **ионным током** (в клетках, где электричество переносится только ионами). Эти два тока схематически представлены на рис. 9.7, *а*.

Итак, если мы подаем на мембрану ток, то протекание его через R_m описывается законом Ома (уравнение 9.1)

$$I_R = \frac{\Delta V_m}{R_m},$$

где ΔV_m — изменение мембранного потенциала, производимое током I_R.

Протекание тока через емкость можно рассчитать следующим образом. Емкостной ток равен скорости изменения заряда, т. е. $I_C = \mathrm{d}q/\mathrm{d}t$. Поскольку $q = C_m V_m$, величина емкостного тока определяется величиной емкости C_m и скоростью изменения напряжения ($\mathrm{d}V_m/\mathrm{d}t$):

$$I_C = C_m \frac{\Delta V_m}{\mathrm{d}t}$$

Таким образом, общий ток через мембрану будет равен

$$I_m = \frac{\Delta V_m}{R_m} + C_m \frac{\Delta V_m}{\mathrm{d}t}.$$

Временной ход I_R можно оценить по записи мембранного потенциала, так как $\Delta V_m = IR_m$. Поскольку $I_R +$

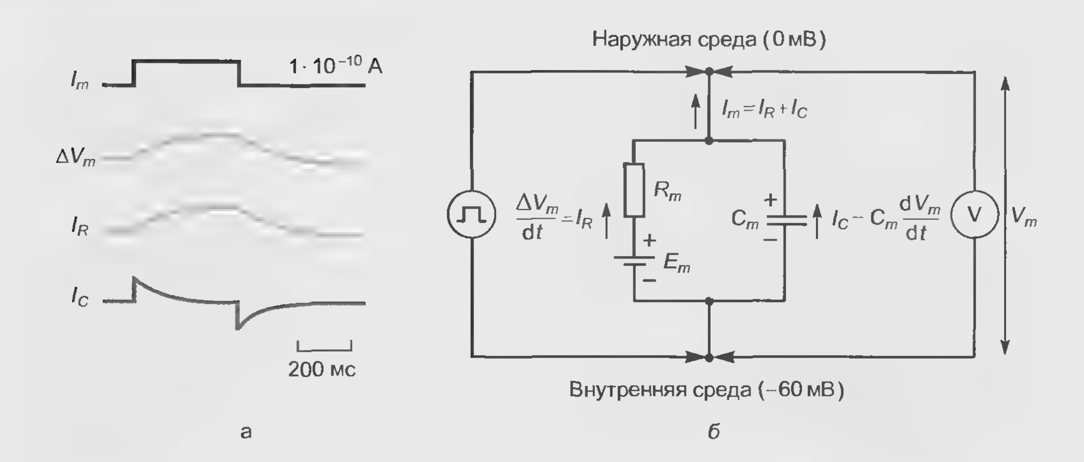


Рис. 9.7. Эквивалентная электрическая схема для участка мембраны. (*а*) Если приложен прямоугольный импульс электрического тока I_m, создающий небольшой (пассивный электротонический) потенциал ΔV_m, то этот ток разлагается на резистивную и емкостную составляющие. Разностью I_m и I_R является I_C. (*б*) Эквивалентная электрическая схема мембраны. Цепь содержит батарею E_m, создающую потенциал покоя, сопротивление R_m и емкость C_m. На схеме показано, как часть тока проходит через сопротивление (I_R) (ионный ток); другая часть течет к емкости и от емкости (емкостной ток), I_C (по Brinley F. J. Excitation and conduction in nerve fibres. In: *Medical Physiology*, 13th, Vol. 1, ed. by V. B. Mountcastle, 1974, St. Louis, C. V. Mosby, p. 34)

$+ I_C = I_m$, ток через емкость (I_C) можно получить, вычитая из I_m величину I_R (см. рис. 9.7, *а*).

9.5. ПОСТОЯННЫЕ ВРЕМЕНИ И ДЛИНЫ

На рис. 9.7, *б* приведена эквивалентная электрическая схема, моделирующая небольшой участок мембраны. Если такие схемы соединить сопротивлениями, моделирующими цитоплазму и внеклеточную жидкость, то из них можно составить эквивалентную электрическую схему клетки (или аксона) (рис. 9.8). Пассивные свойства как эквивалентной электрической схемы, так и мембраны можно полностью описать двумя параметрами — постоянной времени и постоянной длины. Эти параметры важны для понимания вклада пассивных свойств мембран клеток в интегративные процессы. **Постоянная времени** характеризует временной ход изменений мембранного потенциала, т.е. скорость, с которой он меняется при переходе от одного значения к другому. **Постоянная длины** характеризует скорость, с которой данное изменение напряжения убывает с расстоянием. Рассмотрим эти параметры подробнее.

Постоянная времени мембраны (τ_m) — это время, необходимое для того, чтобы импульс постоянного тока зарядил емкость мембраны (сферической клетки) на 63 % или, точнее, довел ее заряд до $1 - 1/e$ от его конечного значения, обусловленного величиной импульса электрического тока.

В фазе подъема изменение потенциала V_m во времени при подаче импульса электрического тока описывается уравнением

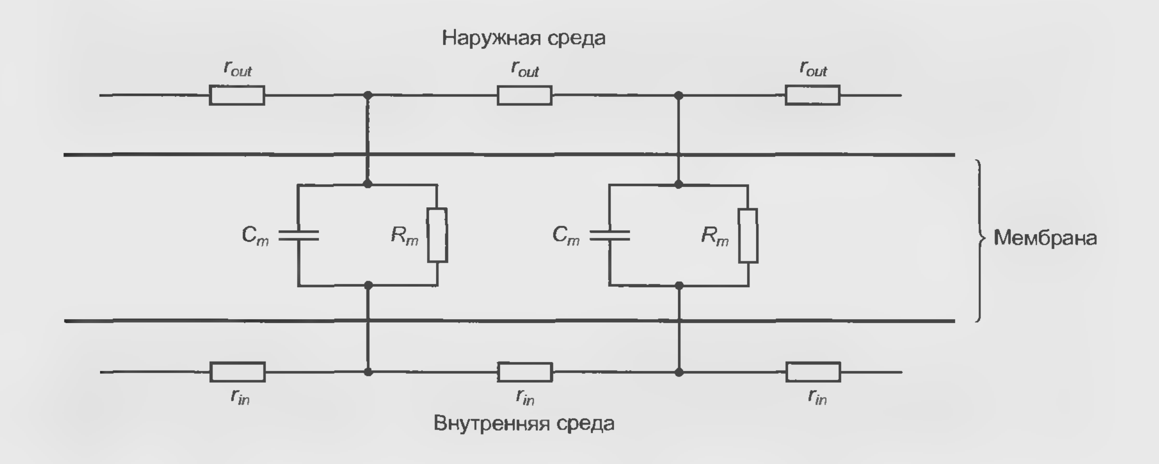


Рис. 9.8. Эквивалентная электрическая схема аксона. На схеме R_m и C_m представлены как дискретные элементы. В действительности они распределены равномерно по всей поверхности клетки. Аналогичным образом внутриклеточное и внеклеточное сопротивления среды (r_{in}, r_{out}) для тока, идущего вдоль аксона, также представлены как дискретные элементы, хотя они распределены по внутриклеточной и внеклеточной среде (из Kandel E. R. *Cellular basis of behavior.* W. F. Freeman and Company, 1976)

$$V_m = IR_m(1 - e^{-t/R_mC_m}),$$

где I — величина ступеньки тока, пропускаемого через мембрану; IR_m — конечное значение мембранного потенциала, обусловленного импульсом электрического тока.

При $t = \tau = R_mC_m$ имеем

$$V_m = IR_m(1 - e^{-1}) = IR_m(1 - 1/e) = 0{,}63\ IR_m.$$

Постоянную времени мембраны ($\tau_m = R_mC_m$) можно измерить непосредственно по записям напряжения (рис. 9.9, *а*). В приведенном примере для нейрона мол-

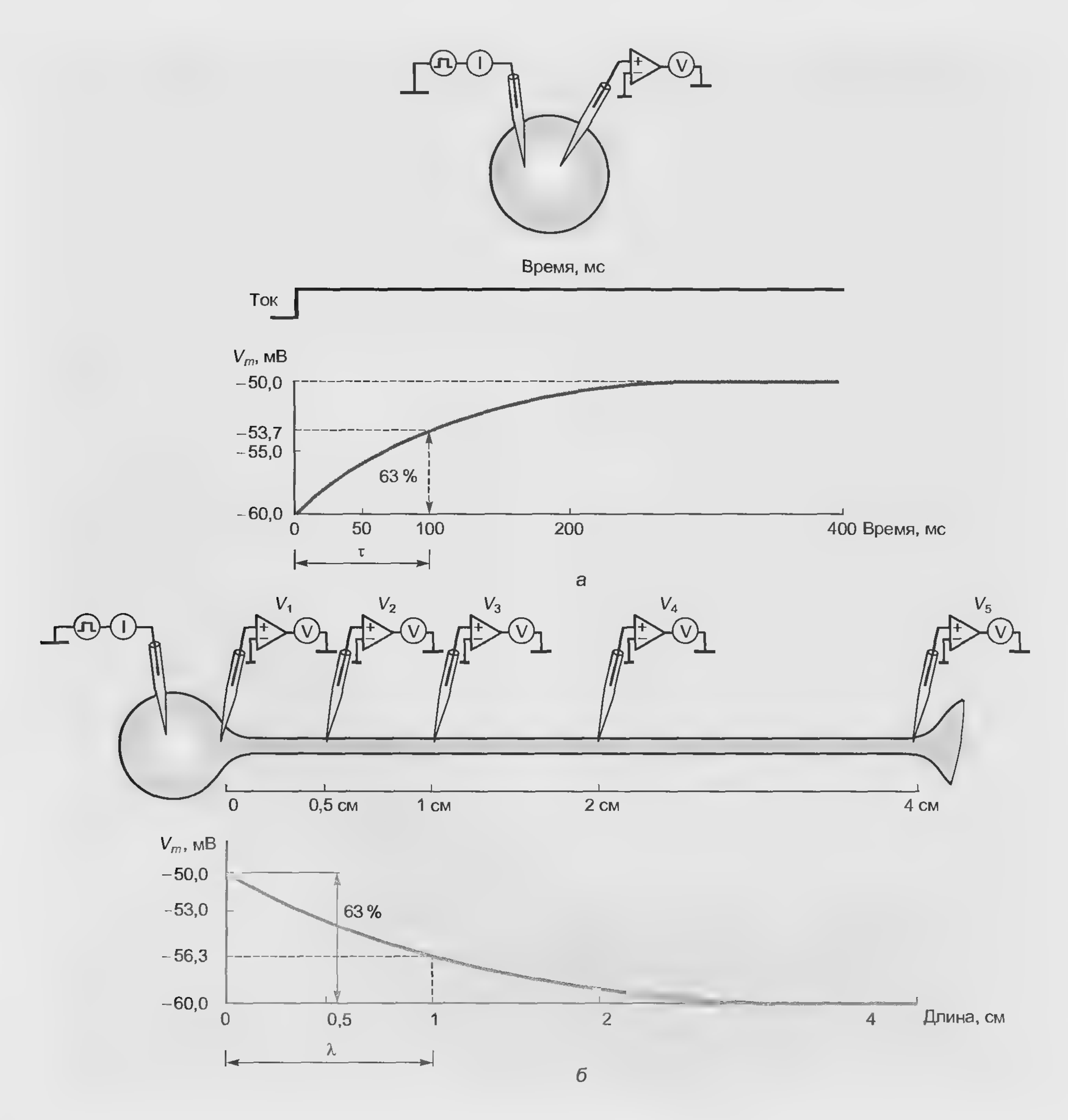


Рис. 9.9. Определение постоянных времени и длины. (а) Постоянная времени. Сверху изображена схема эксперимента. Через стимулирующий внутриклеточный микроэлектрод на клетку подается импульс электрического тока, а изменения мембранного потенциала измеряют с помощью регистрирующего внутриклеточного микроэлектрода. Внизу показано изменение мембранного потенциала во времени (нижняя кривая) на фоне подачи импульса постоянного электрического тока (верхняя кривая). Ток вызывает деполяризацию величиной 10 мВ и сдвигает мембранный потенциал с –60 до –50 мВ. В данном примере постоянная времени равна 100 мс. (*б*) Постоянная длины. Сверху изображена схема эксперимента. Через стимулирующий внутриклеточный микроэлектрод, введенный в тело нейрона, подается импульс электрического тока, который электротонически распространяется по аксону, а изменения мембранного потенциала измеряются внутриклеточными регистрирующими микроэлектродами у основания аксона (V_1) и в различных точках вдоль него (V_2, V_3, V_4, V_5). Внизу показаны изменения мембранного потенциала в зависимости от расстояния. В теле клетки ток вызывает деполяризацию величиной 10 мВ и сдвигает мембранный потенциал с –60 до –50 мВ (V_1). На расстоянии 1 см (V_2) это изменение уменьшается на 63 %, достигая 37 % своего исходного значения (3,7 мВ). Это расстояние называют постоянной длины мембраны аксона (из Kandel E.R. *Cellular basis of behavior*, W.F.Freeman and Company, 1976)

люска с $R_m = 100\,000$ Ом · см^2 типичное значение τ_m будет равно 100 мс. Для различных клеток значения τ_m варьируются от одной до нескольких сотен миллисекунд. У сферической клетки без аксона и дендритов постоянную времени можно представить как

$$\tau_m = R_m C_m.$$

Таким образом, измерение τ_m важно также для оценки C_m. Пусть τ_m равно 100 мс, а R_m — 100 000 Ом · см^2, тогда емкость C_m будет равна 1 мФ/см^2:

$$C_m = \frac{100 \cdot 10^{-3}\ \text{с}}{1 \cdot 10^5\ \text{Ом} \cdot \text{см}^2} = 100 \cdot 10^{-8}\ \text{Ф/см}^2 = 1\ \text{мФ/см}^2.$$

Постоянная длины мембраны (λ) – это расстояние от точки в нейроне, где при помощи внутриклеточного электрода был изменен мембранный потенциал, до той точки на аксоне, где этот потенциал потеряет 63 % или, иначе, 1 – 1/e своей первоначальной величины.

Изменения потенциала в различных точках аксона можно измерить при помощи введения регистрирующих электродов (V_1, V_2, V_3, V_4) на различных расстояниях вдоль аксона (рис. 9.9, *б*). Пусть аксон имеет большой диаметр, сравнимый с размером клеточного тела. Тогда постоянная длины (в сантиметрах) будет определяться формулой

$$\lambda = \frac{1}{2}\sqrt{\frac{dR_m}{r_{in}}}, \qquad (9.4)$$

где R_m – удельное сопротивление мембраны; r_{in} — удельное сопротивление аксоплазмы; d — диаметр аксона. Мы приводим лишь конечную формулу, поскольку в основе ее вывода лежат те же принципы, что и для постоянной времени.

Постоянная длины мембраны — это расстояние, на которое вдоль аксона электротонически распространяются подпороговые сигналы. Если нейрон имеет сопротивление $R_m = 100\,000$ Ом · см^2 и $r_{in} = 50$ Ом · см^2, постоянная длины при диаметре аксона 20 мкм равна 1 см. Но для аксонов малого диаметра d в формуле 9.4 постоянная длины может быть значительно меньше и достигать 0,1 см.

9.6. ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ КАБЕЛЬНОЙ ТЕОРИИ

Итак, выше мы изучили пассивные электрические свойства мембраны клетки, а теперь необходимо обсудить вопрос о пассивном распространении электрических сигналов. Мы рассмотрим здесь лишь его основные направления, поскольку эта проблема требует привлечения определенного математического аппарата, использование которого выходит за рамки настоящего учебника.

Пассивное распространение электрических сигналов в пределах клетки, например, нейрона обусловлено пассивными свойствами нейрона, называемыми также кабельными свойствами, так как они напоминают свойства электрических кабелей, пролегающих под водой. Подобно медному проводу в сердцевине телеграфного кабеля и океанской воде, цитоплазма и внеклеточная жидкость обладают высокой проводимостью. Как телеграфный кабель, нервная клетка обладает изолирующей оболочкой — клеточной мембраной. Сходство между нейроном и подводным кабелем столь велико, что уравнения, выведенные лордом Кельвином (Уильямом Томпсоном) для распространения изменений потенциала вдоль трансатлантического кабеля, в равной степени применимы и к распространению малых (подпороговых) электрических потенциалов вдоль нервных клеток.

Лорд Кельвин нашел, что поведение любого малого участка кабеля можно описать с помощью модели, состоящей из четырех пассивных электрических элементов: 1) малого сопротивления, представляющего проводящие пути в сердцевине кабеля; 2) второго, тоже малого, сопротивления, представляющего проводящие пути в океане вокруг кабеля; 3) большого сопротивления; 4) емкостей, включенных параллельно друг другу и представляющих изолирующую оболочку. Поведение мембраны нейрона в подпороговом диапазоне потенциалов также можно точно описать, представив ее в виде цепи из четырех пассивных электрических элементов: сопротивления мембраны, емкости мембраны, сопротивления внешней среды и сопротивления внутриклеточной среды, т.е. цитоплазмы. В нервной клетке, как и в подводном кабеле, эти электрические элементы (и подпороговые реакции) называются пассивными, потому что не изменяют своих свойств при изменении подаваемого на них напряжения.

Зная величины четырех пассивных элементов, можно вычислить постоянную времени и постоянную длины, которые определяют временной ход подпороговых потенциалов и их пространственное распределение на пути от места возникновения к зоне генерации.

Эти вопросы при необходимости обычно рассматриваются в курсе теоретической биофизики, и мы оставляем их для рассмотрения в рамках этой дисциплины или для самостоятельного изучения.

В заключение этой главы необходимо отметить, что в отличие от пассивных реакций нервных клеток активные реакции, например, потенциалы действия или синаптические потенциалы, обусловлены изменениями сопротивления (ионной проводимости) мембраны. Механизмы возникновения активных реакций мы рассмотрим в следующих главах.

Резюме

1. Пассивные электрические характеристики клетки связаны с электрическими свойствами ее мембраны, цитоплазмы и внешней среды.

2. Пассивные электрические свойства мембраны определяются ее емкостными и резистивными характеристиками.

3. При пропускании через мембрану импульсов нарастающих деполяризующего или гиперполяризующего токов можно построить вольт-амперную характеристику.

4. У большинства клеток входное сопротивление ведет себя нелинейно: для тока, текущего в одном направлении, оно больше, чем для противоположно направленного. Это свойство асимметрии мембранного сопротивления отражает активную реакцию и называется выпрямлением.

5. Пассивные свойства мембраны можно полностью описать двумя параметрами – постоянными времени и длины.

Вопросы для повторения

1. Нарисуйте модель искусственной мембраны, представленной на основе липидного бислоя, и ее эквивалентную электрическую схему. Какие структуры мембраны играют роль каких радиоэлектронных элементов и почему?

2. Нарисуйте модель реальной мембраны клетки и ее эквивалентную электрическую схему. Какие структуры мембраны играют роль каких радиоэлектронных элементов и почему?

3. Что характеризует сопротивление мембраны и как оно описывается?

4. Что такое вольт-амперная характеристика и как она строится?

5. Что подразумевается под асимметрией мембранного сопротивления? Охарактеризуйте задержанное и аномальное выпрямления.

6. Что характеризует емкость мембраны и как она описывается?

7. Чему равен общий ток через мембрану?

8. Что такое постоянная времени и постоянная длины? Как они определяются и чему равны?



ГЛАВА 10. ПУТИ ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

Существует два принципиальных механизма перемещения веществ через мембрану — посредством простой диффузии и при помощи специфических переносчиков, встроенных в мембрану и представляющих собой трансмембранные интегральные белки. К последнему случаю относятся так называемая облегченная диффузия и активный транспорт (первично активный и вторично активный).

При всем многообразии строения и физико-химических свойств молекул проникающих веществ можно выделить два механизма перемещения веществ через мембрану — посредством простой диффузии, т. е. **без помощи специфического переносчика** и **при помощи специфических переносчиков**. В первом случае выделяют диффузию соединений непосредственно через липидный бислой мембраны, ионов через ионные каналы и молекул воды (или осмос). Во втором случае выделяют так называемую облегченную диффузию, первично активный транспорт и, наконец, вторично активный транспорт (рис. 10.1).

Рассмотрим сначала **простую диффузию**. Посредством простой диффузии без помощи специального переносчика, **во-первых**, осуществляется транспорт соединений непосредственно через липидный бислой. В этом случае проникновение веществ в клетку идет путем их растворения в липидах клеточной мембраны. Поэтому этот способ присущ водонерастворимым органическим соединениям и газам (например, кислороду и углекислому газу). **Во-вторых**, вещества перемещаются через ионные каналы клеточной мембраны, соединяющие цитоплазму клеток с внешней средой. Клетки

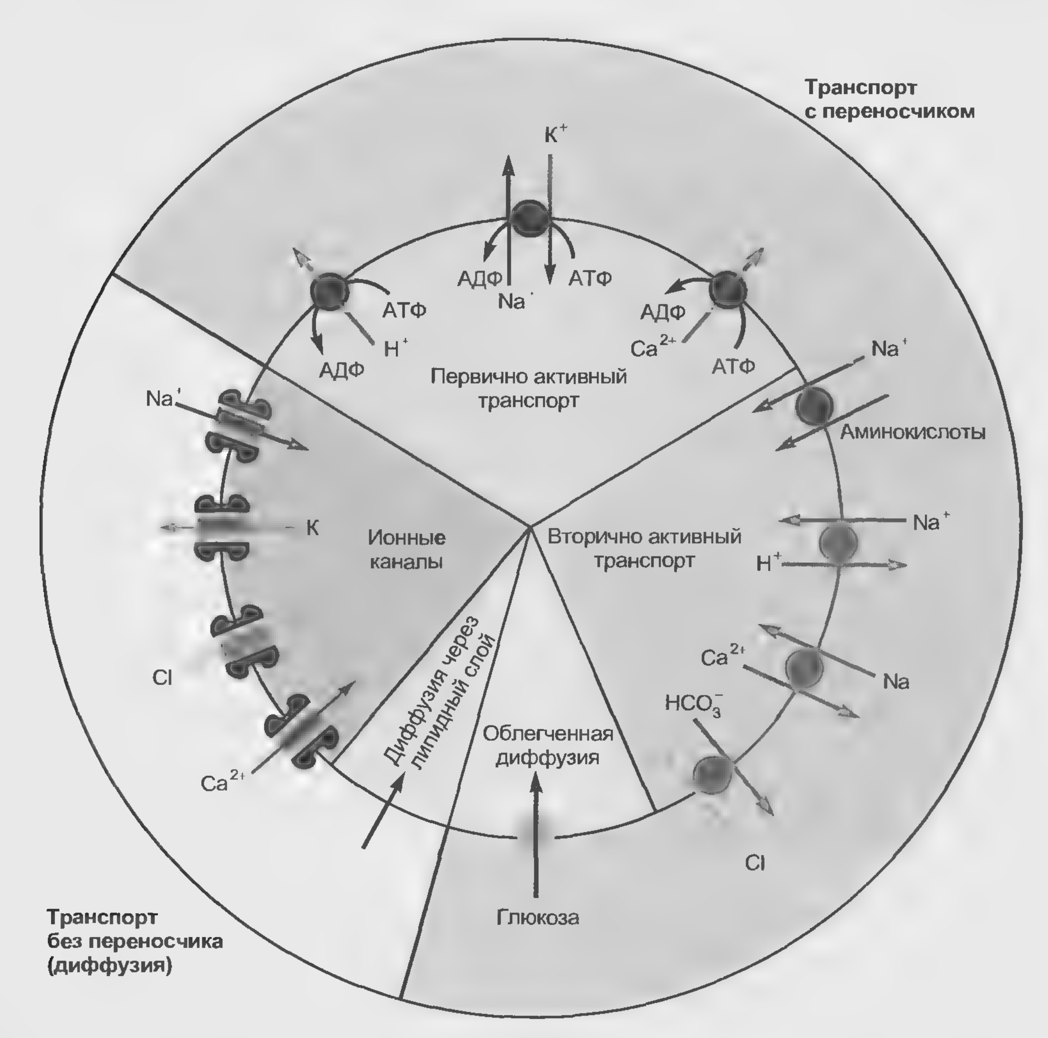


Рис. 10.1. Пути проникновения веществ через мембрану клетки (классификация дана по *Molecular cell biology* (3d ed.) ed. Lodish H., Baltimore D., Berk A., Zipursky S.L., Matsudaira P., Darnell J. 1995, Freeman and Company, NY; Vander A., Sherman J., Luciano D. *Human Physiology*. 2001, McGraw-Hill)

используют этот путь для транспорта преимущественно ионов Na^+, Ca^{2+}, K^+. Это пассивный ионный транспорт, который определяется градиентами концентрации и электрического поля (электрохимическим градиентом). **В-третьих**, это движение молекул воды через мембрану, осмос, выделенное в отдельный тип из-за его значимости для клеток организма.

Применяемое в данном случае понятие «градиент» отличается от его определения в математике или физике. В физико-химических или биологических системах используется термин «по градиенту», когда речь идет о движении от большего к меньшему электрохимическому потенциалу. При движении от меньшего к большему электрохимическому потенциалу используется термин «против градиента».

Изменение электрохимического потенциала $\Delta\mu$ (без учета химической энергии, или химических потенциалов) можно записать в виде

$$\Delta\mu = \mu_0 + RT\ln(C_2/C_1) + zF(\varphi_2 - \varphi_1).$$

Это максимальная работа, которую можно совершить при переносе одного моля ионов. В этом случае $RT\ln(C_2/C_1)$ равно работе по концентрированию раствора от C_1 до C_2, а $zF(\varphi_2 - \varphi_1)$ равно работе по преодолению сил электрического отталкивания, возникающих при разности потенциалов $(\varphi_2 - \varphi_1)$ между растворами.

При помощи специфических переносчиков осуществляется энергетически независимая облегченная диффузия ряда соединений.

Энергетически зависимый **первично активный транспорт** ионов Na^+, Ca^{2+}, K^+ и H^+ — это перенос веществ против их электрохимических градиентов с затратой энергии АТФ. В результате активного переноса ионов клетки способны накапливать их в более высоких по сравнению с окружающей средой концентрациях и вопреки их заряду. Многие градиенты, возникающие на клеточной мембране и являющиеся необходимым условием для пассивного переноса ионов по ионным каналам, появляются именно в результате их активного транспорта. Так, градиенты концентрации K^+ и Na^+ возникают в результате активного переноса этих ионов, т.е. работы специального Na^+/K^+-насоса. За счет создающейся по обе стороны мембраны разности концентраций осуществляется диффузия этих ионов по градиентам и генерация потенциалов мембраны.

Наконец, **вторично активный транспорт** ряда ионов и молекул тоже использует энергию, накопленную за счет потребления АТФ и затраченную на создание градиента концентрации (поэтому этот вид транспорта так называется).

10.1. ПУТИ ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ВЕЩЕСТВ БЕЗ ПОМОЩИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПЕРЕНОСЧИКА

Перемещение веществ без помощи специфического переносчика — их пассивный транспорт, подразумевает **диффузию**, т.е. процесс самопроизвольного выравнивания концентраций частиц или макромолекул в среде. Если концентрация в различных частях системы неодинакова, то возникает поток вещества из области высокой концентрации в область низкой. Поток вещества прямо пропорционален градиенту концентрации этого вещества в данной системе. **Градиент концентрации** — это разность концентрации вещества, приходящаяся на единицу длины. Под **скоростью диффузии** понимают количество вещества, диффундирующего в единицу времени через единицу площади. Диффузия веществ, растворимых в липидах, может осуществляться непосредственно через липидный бислой. Ионы диффундируют только через ионные каналы. Диффузия молекул воды — это частный случай диффузии, называемый осмосом. Она осуществляется через специфические каналы, сформированные белками аквапоринами. **Осмос** — это движение молекул воды из одной области в другую через полупроницаемую мембрану, обусловленное разностью осмотических давлений по обе стороны мембраны. В свою очередь, разность осмотических давлений создается разностью концентраций веществ, не проникающих через мембрану. Давление, которое развивается во второй области, начинает препятствовать дальнейшему движению молекул воды и называется осмотическим давлением. В момент равновесия именно осмотические давления с двух сторон мембраны становятся равными. Когда это происходит, осмос прекращается. Растворы с осмотическим давлением, равным осмотическому давлению раствора, взятого за стандарт (в медицине - плазма крови), называются изотоническими. Растворы с более высоким осмотическим давлением называются гипертоническими, с меньшим — гипотоническими.

10.1.1. Основные представления о диффузии

Основным механизмом пассивного транспорта незаряженных веществ или ионов, обусловленным наличием концентрационного градиента в отсутствие электрического поля, является диффузия. Диффузией называется процесс самопроизвольного выравнивания концентраций частиц или макромолекул в среде. Иначе говоря, вещество в результате теплового хаотического движения молекул самопроизвольно переходит из области большей его концентрации в область меньшей. Процесс диффузии прекратится, когда концентрация вещества во всех частях раствора станет одинаковой.

Для упрощенного понимания диффузии представим себе сосуд, заполненный водным раствором вещества N в концентрации C. Если провести какую-либо воображаемую поверхность раздела, то через нее в единицу времени будет проходить в обоих направлениях одинаковое количество и молекул растворителя, и молекул растворенного вещества (рис. 10.2). Это происходит вследствие теплового хаотичного движения молекул (броуновского движения), которое существует всегда.

Теперь представим, что справа от воображаемой поверхности раздела находится вода, а слева раствор ве-

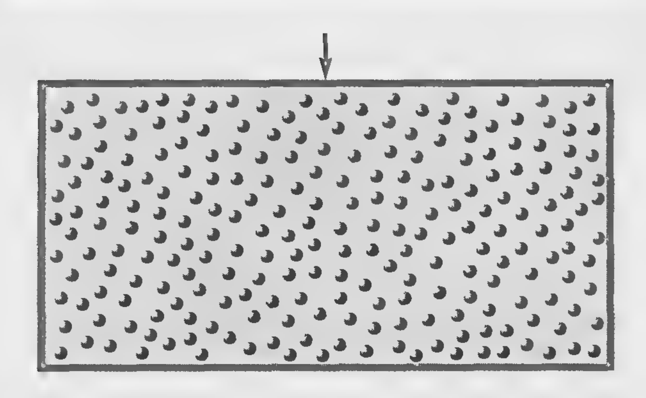


Рис. 10.2. Тепловое хаотичное движение молекул. Стрелка показывает воображаемую поверхность раздела. Молекулы воды, показанные в виде голубого фона, участвуют в броуновском движении и находятся в равновесии, как и растворенное вещество

щества N с высокой концентрацией (рис. 10.3, *а*). В этом случае молекулы вещества N постепенно будут перемещаться из левой части сосуда в правую (рис. 10.3, *б*). Такое самопроизвольное перемещение частиц растворенного вещества и называется диффузией. Ее процесс прекратится, когда концентрация вещества N во всех частях сосуда станет одинаковой (рис. 10.3, *в*).

Рис. 10.4 показывает это более наглядно. В момент времени t_1 в отсеке *1* сосредоточено 18 молекул растворенного в воде вещества, а в отсеке *2* этих молекул нет, т.е. молекулы будут переходить только в отсек *2*, что показано одной длинной стрелкой. В момент времени t_2 в отсеке *1* осталось 13 молекул растворенного в воде вещества, а в отсек *2* перешло 5 молекул, т.е. наблюдается переход молекул вещества в отсек *2*, что на рисунке показано длинной стрелкой. Но при этом отдельные молекулы из отсека *2* будут возвращаться в отсек *1*, что показано короткой стрелкой. В момент времени t_3 в отсеках *1* и *2* находятся по 9 молекул растворенного в воде вещества. Наступило равновесие. Но из-за теплового хаотичного движения молекул молекулы вещества переходят из отсека *1* в отсек *2*, и наоборот, что показано двумя противоположно направленными стрелками.

В принципе, диффузия присуща как истинным, так и коллоидным растворам. Она наблюдается не только в жидкостях, но и газах, твердых телах. Растворение веществ также сопровождается диффузией. В растворитель диффундируют отделившиеся от растворяемого вещества частицы — молекулы, ионы.

Математическое описание процесса диффузии дал А. Фик. Если концентрация вещества в различных частях системы неодинакова, то возникает его поток из области высокой концентрации в область низкой. Количественно поток, например, ионов k сорта j_k выражается как масса вещества (или количество вещества), проходящего за единицу времени через поверхность площадью 1 см^2, расположенной перпендикулярно направлению потока:

$$j_k = S\frac{\mathrm{d}m}{\mathrm{d}t},$$

где dm — масса вещества, переносимая за достаточно малое время dt через площадь поверхности S.

А. Фик установил, что поток вещества прямо пропорционален градиенту его концентрации в данной точке. Уравнение, связывающее поток и градиент концентрации, является математической записью первого закона Фика и имеет вид

$$\vec{j}_k = -D\mathrm{grad}\vec{C},$$

где постоянная D — коэффициент диффузии, см$^2 \cdot$ с$^{-1}$.

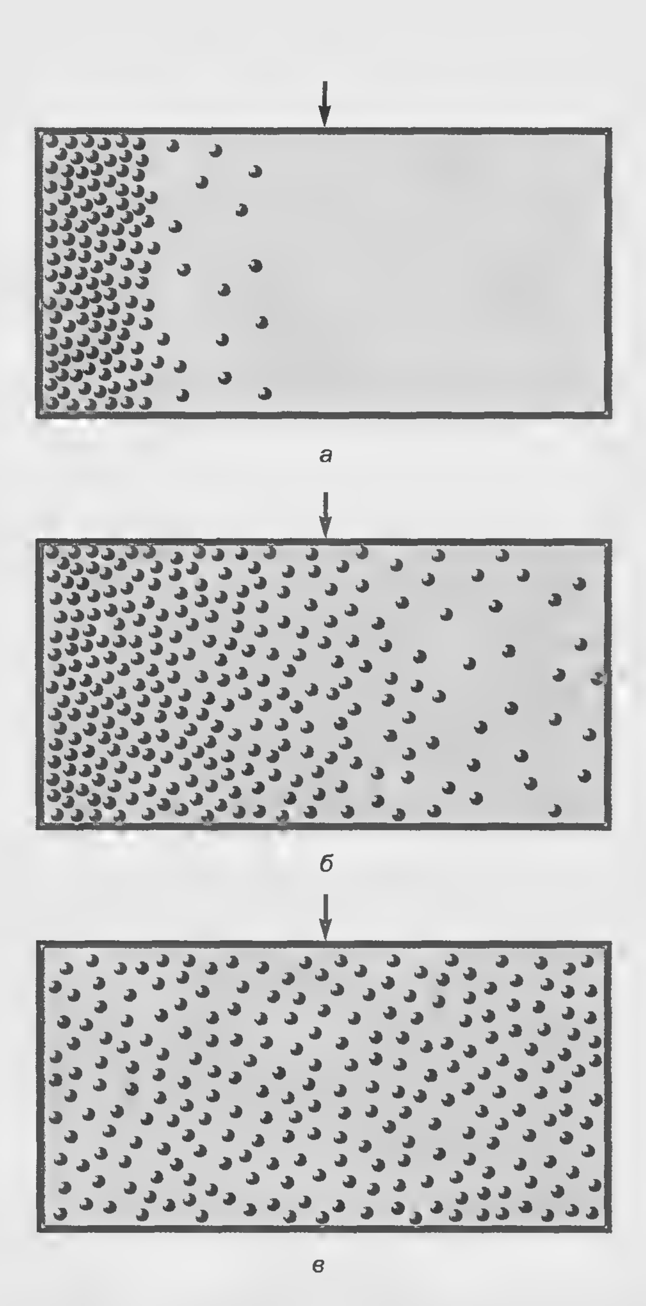


Рис. 10.3. Диффузия в сосуде, не разделенном мембраной. (а) Справа от воображаемой поверхности раздела находится вода, а слева раствор вещества N с высокой концентрацией. (*б*) Перемещение молекул вещества N из левой части сосуда в правую часть сосуда. (*в*) Достижение одинаковой концентрации во всех участках сосуда и прекращение процесса диффузии. Обратите внимание, что в этом случае тепловое хаотичное движение молекул сохраняется

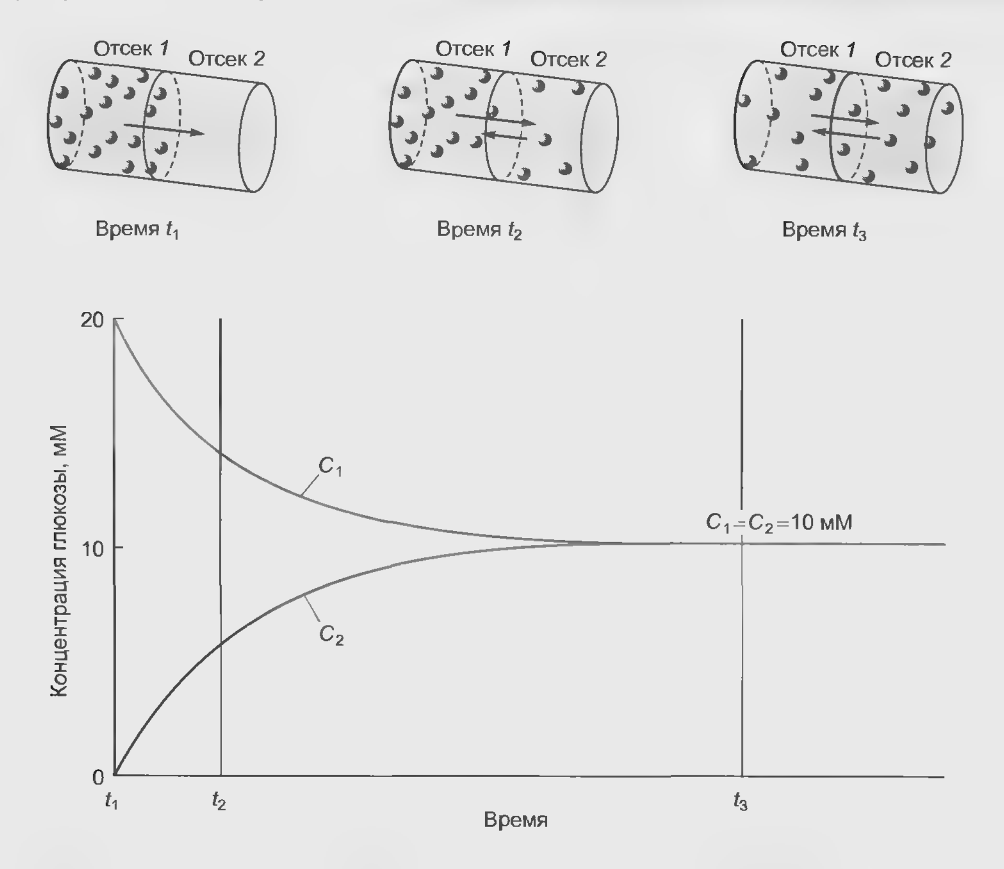


Рис. 10.4. Вверху: диффузия глюкозы между двумя одинаковыми отделами сосуда, разделенными воображаемой границей. Внизу: график, на котором зеленая кривая отражает уменьшение концентрации глюкозы в отсеке *1*, а оранжевая отражает увеличение концентрации глюкозы в отсеке *2*. Если исходная концентрация глюкозы C_1 в отсеке *1* была равна 20 мМ, а в отсеке *2* C_2 — 0 мМ, то через время t_3 концентрации $C_1 = C_2 = 10$ мМ

Эта одна из важнейших характеристик вещества в данной системе (растворителе) зависит от молекулярной массы самого вещества, вязкости растворителя и температуры. Если диффузия идет в клетке или внеклеточной среде, где главным растворителем является вода, то коэффициент диффузии зависит только от самого вещества и температуры. В самих биологических мембранах диффузия происходит в липидной фазе, которая обладает значительно большей вязкостью, чем вода. Там коэффициент диффузии зависит от состояния липидного бислоя.

Согласно закону Фика скорость диффузии $\mathrm{d}m/\mathrm{d}t$ прямо пропорциональна градиенту концентрации $\mathrm{d}C/\mathrm{d}x$ (где x – расстояние) и площади S, через которую осуществляется диффузия:

$$\frac{\mathrm{d}m}{\mathrm{d}t} = -DS\frac{\mathrm{d}C}{\mathrm{d}x}. \qquad (10.1)$$

Знак минус в правой части уравнения 10.1 показывает, что диффузия происходит из области большей концентрации в область меньшей. Физический смысл коэффициента диффузии легко выяснить, если S и $\mathrm{d}C/\mathrm{d}x$ приравнять к единице. Коэффициент диффузии численно равен количеству вещества, проходящего в единицу времени через единицу площади при градиенте концентрации, равном единице.

10.1.2. Диффузия через мембрану клетки

Скорость, с которой вещество диффундирует через плазматическую мембрану, может быть определена измерением скорости, с которой внутриклеточная концентрация этого вещества приближается к диффузионному равновесию с его концентрацией во внеклеточной жидкости. Принимая во внимание, что объем внеклеточной жидкости большой, концентрация какого-либо вещества в нем останется, по существу, постоянной, поскольку оно диффундирует в очень маленький (по сравнению с внеклеточным) внутриклеточный объем (рис. 10.5). Как и во всех случаях диффузии, этот поток вещества через мембрану идет от области более высокой концентрации (в этом случае внеклеточная жидкость) к области более низкой (внутриклеточная жидкость).

Диффузия через бислой липидов

Способность веществ проникать в клетку в зависимости от их растворимости в липидах впервые установил Е. Овертон еще в 1895–1899 гг. Он сформулировал два эмпирических правила. Во-первых, проницаемость мембраны клеток для органических молекул уменьшается по мере возрастания в молекулах количества гидроксильных, карбоксильных и аминных групп. Чем больше групп COOH, NH_2 и OH содержат моле-

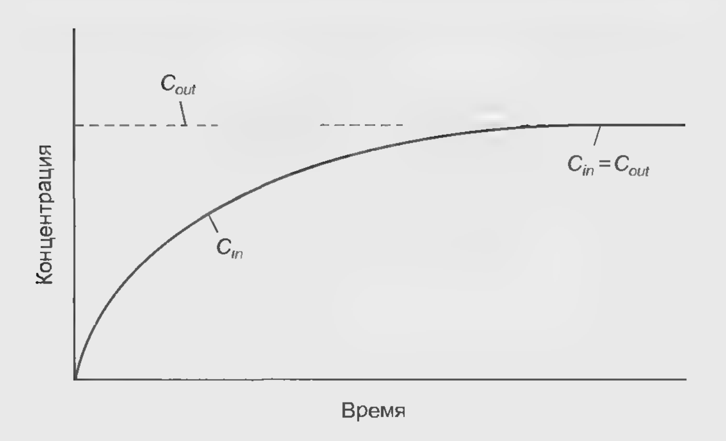


Рис. 10.5. Увеличение внутриклеточной концентрации диффундируемого вещества (C_{in}) при неизменной внеклеточной концентрации (C_{out}) вплоть до диффузионного равновесия ($C_{in} = C_{out}$). Обратите внимание, что диффузия осуществляется через плазматическую мембрану клетки

кулы вещества, тем хуже это вещество проникает в клетку. Во-вторых, проницаемость мембран клеток для органических молекул возрастает по мере увеличения в молекулах количества метиловых, этиловых и фенильных групп.

В 1924 г. М. Х. Джекобс (M. H. Jakobs), исходя из теории электрического строения молекул, дал объяснение правилам Овертона. Он показал, что все химические соединения, а также отдельные входящие в их состав радикалы делятся на две большие группы: полярные и неполярные.

Исследования проницаемости липидного бислоя для органических молекул показали, что она строго зависит от их структуры. Было обнаружено, что полярные молекулы диффундируют через плазматические мембраны в клетку очень медленно, а неполярные намного быстрее, т. е. имеют бóльшие константы проницаемости. Бóльшая скорость диффузии последних объясняется тем, что неполярные молекулы могут растворяться в неполярных областях мембраны, занятых цепями жирных кислот мембранных фосфолипидов. Напротив, полярные молекулы плохо растворимы в мембранных липидах. Полярные соединения хорошо растворяются в воде и других полярных растворителях и плохо — в неполярных. При увеличении в молекулах органических веществ количества полярных групп их растворимость в липидах понижается, что приводит к уменьшению проницаемости клеток для этих соединений. И наоборот, при уменьшении числа полярных или ионизированных групп увеличивается растворимость вещества в липидах и их проницаемость через липидную фракцию мембраны. Кислород, углекислый газ, недиссоциированные жирные кислоты и стероидные гормоны — примеры неполярных молекул, которые быстро диффундируют через липидную фракцию мембран. Большинство органических молекул, составляющих промежуточные продукты различных метаболических путей, часто содержат ионизированную группу фосфатов, т. е. являются полярными молекулами. Таким образом, они плохо растворяются в бислое липидов. Большинство этих веществ сохраняется в пределах клеток и органелл, так как не может диффундировать через липидный барьер, который представляет собой мембрана.

К веществам, проникающим в клетку путем растворения в липидах клеточной мембраны, относятся липиды, органические жирные кислоты, различные эфиры и другие малополярные органические соединения. Для них размер молекул не имеет существенного значения. Более крупные, но менее полярные молекулы будут проникать лучше, чем имеющие меньший размер, но более полярные.

Диффузия через ионные каналы мембраны

Если сосуд разделить на две камеры искусственной селективной мембраной · пористой перегородкой, например, стеклянным или керамическим фильтром (рис. 10.6), то скорость диффузии будет зависеть от разности концентраций вещества в камерах, коэффициента диффузии и размеров пор в перегородке.

При изучении реальной мембраны клетки градиент концентрации определить трудно, поэтому его заменяют разностью концентраций. Тогда для описания диффузии веществ через мембраны клеток пользуются уравнением, предложенным Р. Коллендером (R. Collander), являющимся результатом интегрирования уравнения 10.1. Уравнение 10.1 относится к однородной системе, в которой рассматривается градиент концентрации, например, в сосуде, не разделенном мембраной, или в самой мембране (в липидной фазе). Если же рассматривается диффузия через мембрану, то путем интегрирования уравнения 10.1 по расстоянию от одной до другой стороны мембраны эта диффузия описывается уравнением 10.2.

$$\frac{dm}{dt} = -PS(C_1 - C_2), \qquad (10.2)$$

где C_1 и C_2 – концентрации вещества по разные стороны мембраны; P — коэффициент проницаемости вещества через мембрану, аналогичный коэффициенту диффузии D.

Коэффициент проницаемости P, так же как и коэффициент диффузии D, зависит не только от свойств вещества и температуры, но и от вязкости, однако D зависит от вязкости в толще липидного бислоя, а P –

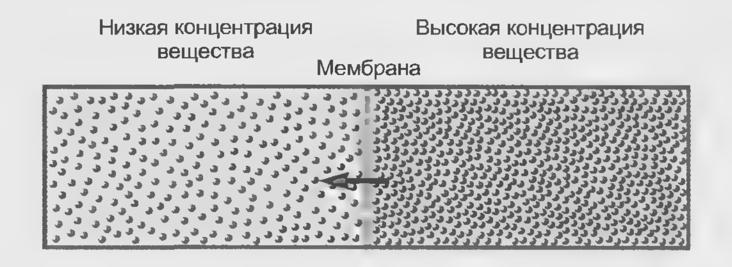


Рис. 10.6. Диффузия в сосуде, разделенном пористой перегородкой

от вязкости, которая свойственна для мембраны в целом.

Диффузия через мембрану может осуществляться в обоих направлениях, т.е. как в клетку так и из нее через ионные каналы, по которым осуществляется обмен ионами между клеткой и внеклеточной средой. В основе проникновения таких ионов, как Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, через ионные каналы лежат процессы диффузии ионов по градиентам концентрации и электрического поля, о чем речь пойдет далее. Каналы могут находиться в открытом или закрытом состоянии. Это определяется электрическим потенциалом мембраны клетки (для потенциалуправляемых каналов), химическим воздействием на канал и его рецептор (для лигандуправляемых каналов) или механическим воздействием на клетку (для механоуправляемых каналов). Только в том случае, если ионные каналы открыты, ионы могут проходить через них. При этом необходимо отметить, что часть этих каналов высокоселективна, т.е. пропускает только тот сорт ионов, для которых предназначена, тогда как другая не является селективной. Любой неселективный канал, однако, может пропускать только катионы или только анионы. Эти вопросы будут детально рассматриваться при изучении ионных каналов и механизмов их работы.

Осмос

Диффузия воды, это частный случай, имеющий специфическое название — осмос. Вода представляет собой маленькие полярные молекулы величиной приблизительно 0,3 нм в диаметре, которые в большинстве клеток диффундируют через мембрану очень быстро. Это удивительно, так как можно было бы ожидать, что из-за полярной структуры вода не будет проникать через неполярные области липида мембран. Искусственный бислой фосфолипидов до некоторой степени проницаем для нее, демонстрируя, что эта маленькая полярная молекула может диффундировать до некоторой степени даже через мембранный липидный слой. Однако большинство плазматических мембран проницаемы для воды в 10 раз больше, чем искусственная мембрана. Это объясняется наличием специфических трансмембранных белков **аквапоринов (aquaporin)**, формирующих каналы, через которые осуществляется диффузия воды. Количество этих каналов различно у мембран разных клеток. Более того, и у некоторых клеток число этих каналов и, таким образом, проходимость мембраны для воды могут быть изменены под влиянием различных факторов, например гормональных сигналов.

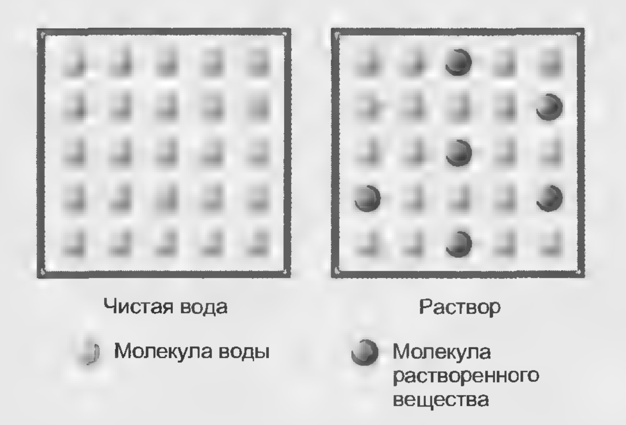


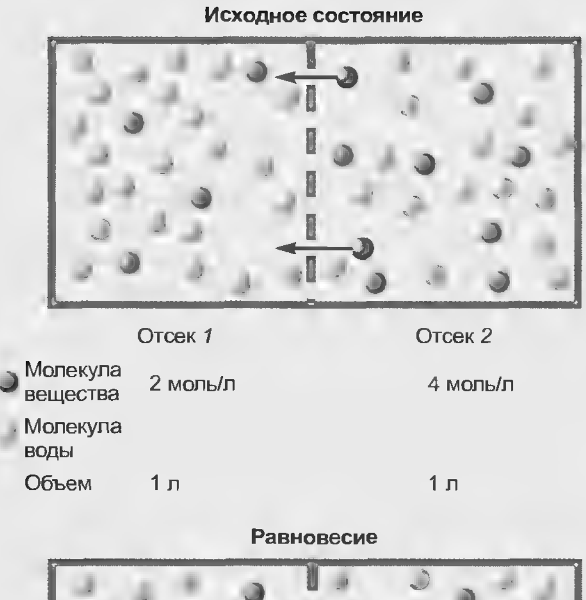
Рис. 10.7. Добавление в чистую воду растворимых молекул для создания раствора низкой концентрации

Осмос подчиняется определенным законам. Для него необходима разность осмотических давлений. Только в этом случае осуществляется поток воды. Как это происходит, мы рассмотрим ниже.

Прежде чем говорить об осмосе, проанализируем ситуацию, когда в чистую воду добавляются молекулы какого-либо вещества для создания раствора с низкой или высокой концентрацией (рис. 10.7). На рисунке в виде голубых шариков показаны молекулы воды, а в виде красных шариков — молекулы какого либо вещества. Растворенные молекулы равномерно распределяются в воде.

Теперь применим это правило для сосуда с водой, разделенного избирательно проницаемой мембраной, позволяющей пропускать молекулы растворенного вещества. Пусть в отсеке *2* концентрация молекул растворенного вещества будет больше (4 моль/л), чем в отсеке *1* (2 моль/л). Этот рисунок является аналогом рис. 10.6 с той лишь разницей, что молекулы воды показаны не абстрактным голубым фоном, а голубыми шариками. Если исходно концентрация растворенного вещества в отсеке *2* больше, то в отсутствие электрического поля начнется диффузия молекул растворенного вещества в отсек *1* по градиенту концентрации (рис. 10.8, вверху). Когда в обоих отсеках будет одинаковая концентрация растворенного вещества, установится диффузионное равновесие (рис. 10.8, внизу).

Представим теперь полупроницаемую мембрану, которая пропускает только молекулы воды, но не пропускает молекулы растворенного вещества (рис. 10.9), пусть эта мембрана будет подвижной. Разделение растворов полупроницаемой мембраной приводит к тому, что молекулы воды начинают переходить из раствора с меньшей концентрацией растворенного вещества (не проникающего через мембрану) в раствор с большей концентрацией растворенного вещества (не проникающего через мембрану). Поскольку полупроницаемая мембрана подвижна, то одинаковые концентрации не проникающего через мембрану растворенного вещества будут также достигнуты, и установится равновесие, однако в этом случае изменятся объемы отсеков *1* и *2*. За счет перехода молекул воды из отсека *1* в отсек *2* объем отсека *2* увеличится, а объем отсека *1* уменьшится. Вода будет переходить в отсек *2* до тех пор, пока концентрации растворенного не проникающего через мембрану вещества в обоих отсеках не уравновесятся. Давление, которое развивается во второй области и начинает препятствовать дальнейшему движению молекул воды, называют **осмотическим давлением**. В момент равновесия именно осмотические давления с двух сторон мембраны становятся равными. Когда это происходит, осмос прекращается.



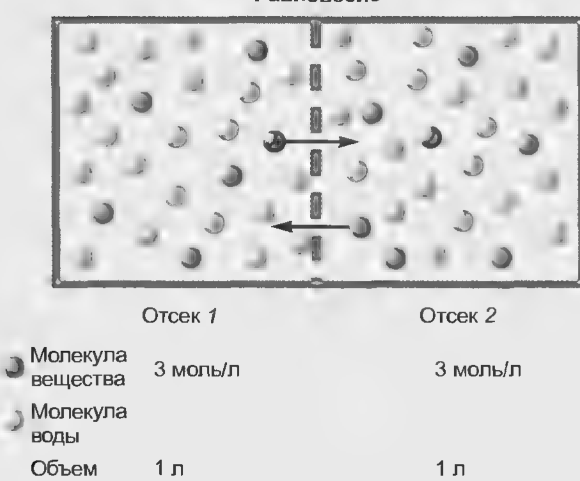


Рис. 10.8. Сосуд поделен поровну на отсеки *1* и *2* мембраной, проницаемой для молекул растворенного вещества. Диффузия проходит до создания равновесия в обоих отсеках

Таким образом, **осмос** это движение молекул воды из одной области в другую через полупроницаемую мембрану, обусловленное разностью осмотических давлений по две стороны мембраны. В свою очередь, разность осмотических давлений создается разностью концентраций веществ, не проникающих через мембрану.

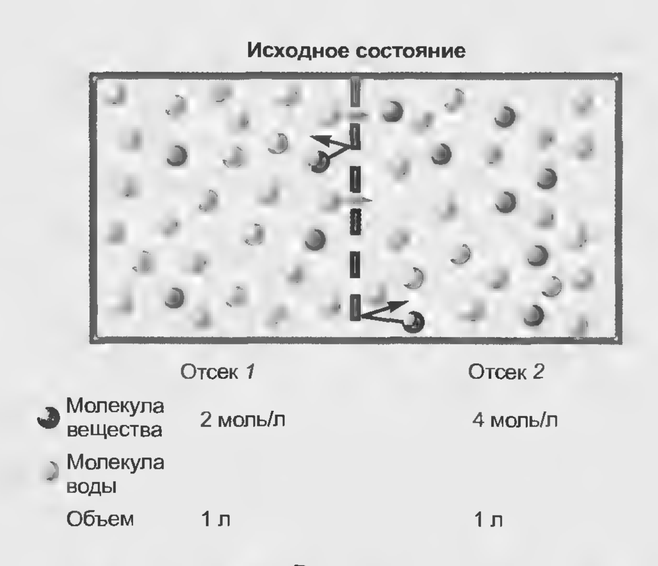
Если дно стеклянного цилиндра затянуть мембраной из целлофана или коллодия, проницаемой для воды, но непроницаемой для молекул сахарозы, а сам цилиндр заполнить концентрированным раствором сахарозы и опустить его в сосуд с водой (рис. 10.10), то уровень жидкости в цилиндре начнет повышаться, а со временем это повышение становится более значительным. Анализ содержимого во внешнем сосуде показывает отсутствие сахарозы. При этом происходит только перемещение молекул воды сквозь мембрану в цилиндр.

Давление на мембрану, достаточное, чтобы удержать прохождение чистой воды из внешнего сосуда, называется осмотическим. Осмотическое давление раствора зависит от количества растворенных частиц и температуры. В соответствии с уравнением Вант-Гоффа осмотическое давление p раствора прямо пропорционально концентрации C растворенного вещества и абсолютной температуре T:

$$p = iRCT, \tag{10.3}$$

где R - газовая постоянная; i — изотонический коэффициент, показывающий во сколько раз увеличивается количество растворенных частиц при диссоциации молекул. Для неэлектролитов, очевидно, $i = 1$. Для электролитов изотонический коэффициент всегда больше единицы и зависит от степени диссоциации электролита и числа частиц, образующихся при диссоциации молекул.

В результате осмоса (см. рис. 10.10) увеличивается объем раствора и его концентрация постепенно снижается; проникающий через мембрану в раствор растворитель увеличивает столб жидкости h и, следовательно, повышает гидростатическое давление (рис. 10.10, *а*).



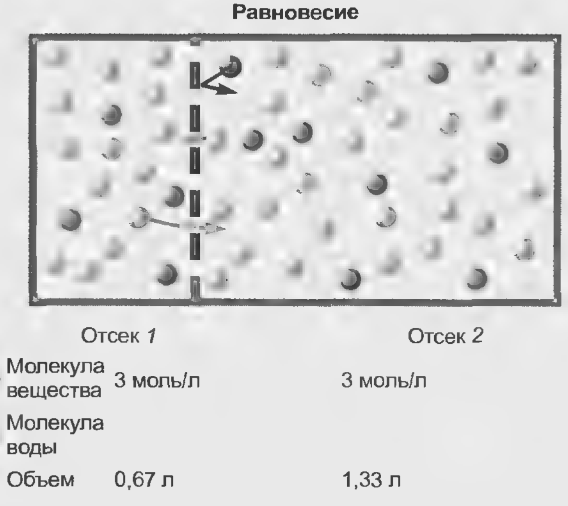


Рис. 10.9. Движение молекул воды через мембрану, проницаемую только для них, ведет к равновесию, при котором меняются объемы двух отсеков *1* и *2* по причине перехода только молекул воды из отсека *1* в отсек *2*. Мы исходим из предпосылки, что мембрана может сдвигаться в обоих направлениях или, что более верно, растягиваться, так что объем отсека *2* может увеличиваться

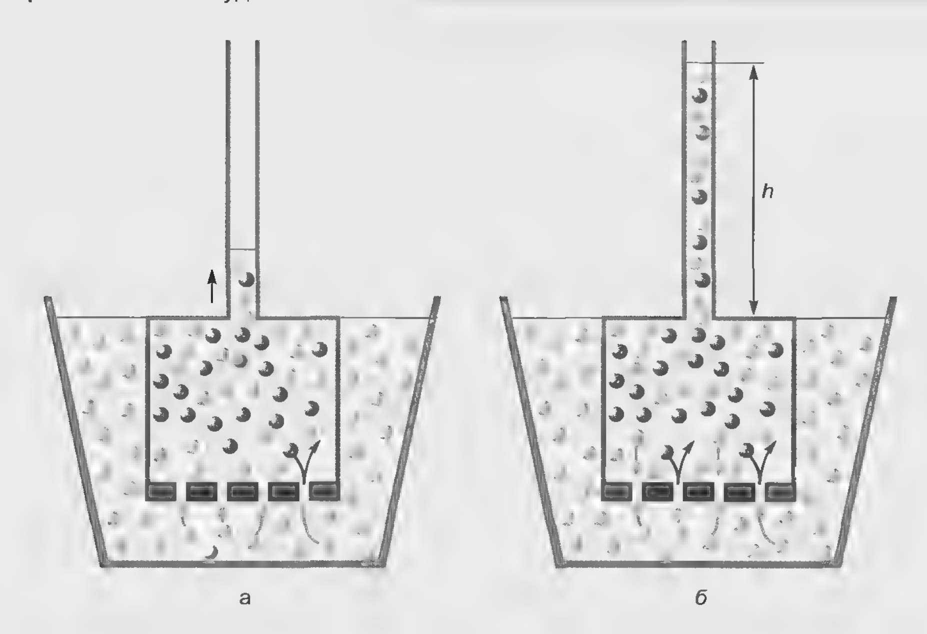


Рис. 10.10. Осмотическая ячейка. Голубыми кружочками представлены молекулы воды, а красными — молекулы сахарозы. (*а*) Вода проходит через мембрану (нарисованную в виде прерывистой фиолетовой линии), проницаемую для молекул воды, но непроницаемую для молекул сахарозы, и поднимает столбик жидкости в цилиндре. (*б*) Спустя некоторое время столбик воды больше не будет подниматься. Установится равновесие. В этом случае часть молекул воды будет проходить через мембрану в обоих направлениях

Одновременно будет возрастать число молекул растворителя, перемещающихся через мембрану и в обратном направлении, т.е. из раствора в растворитель. Постепенно гидростатическое давление и разбавление раствора достигнут величин, при которых количество молекул растворителя, перемещающихся в обоих направлениях, уравняется и наступит осмотическое равновесие (рис. 10.10, *б*). Развившееся в результате осмоса избыточное гидростатическое давление, измеряемое столбом раствора высотой h, при котором устанавливается осмотическое равновесие, есть осмотическое давление.

Исходя из этого, можно считать, что осмос, по существу, представляет собой диффузию молекул растворителя при наличии непроникающего растворенного вещества. За меру осмотического давления принимают то механическое давление, например, гидростатическое, которое уравновешивает осмотическое давление и выравнивает потоки молекул растворителя в одну и другую стороны.

Осмотическое давление растворов измеряют (или рассчитывают) по отношению к чистому растворителю. Если осмотическую ячейку помещать в раствор, то развивающееся в ней осмотическое давление будет равняться разности осмотических давлений растворов внутри и вне этой ячейки, рассчитанных по отношению к чистому растворителю.

Скорость осмотического переноса воды через мембрану можно найти из уравнения

$$\frac{dm}{dt} = PS(p_1 - p_2), \qquad (10.4)$$

где dm/dt — количество молекул воды, проходящей через мембрану с площадью S за единицу времени; p_1 и p_2 — осмотическое давление растворов по одну и по другую стороны мембраны; P — коэффициент проницаемости.

Вода будет проникать в клетку до тех пор, пока разность осмотических давлений между клеткой и средой не станет равной нулю или пока гидростатическое давление (механическое давление жидкости) в клетке, возрастающее вследствие ее набухания и растяжения оболочки, не уравновесит осмотическое давление.

Осмос имеет большое значение для растительных и животных организмов, способствуя получению клетками и межклеточными структурами достаточного количества воды. Осмотическое давление обусловливает тургор клеток, т.е. их своеобразную упругость, способствуя тем самым поддержанию эластичности тканей, сохранению определенной формы органами и т.п. Вода играет важную роль в жизнедеятельности клеток, поэтому изучение проницаемости клеток и тканей для нее имеет большое значение. Наличие воды в клетках и тканях необходимо для нормального течения физических и химических процессов: гидратации и диссоциации веществ, реакций гидролиза, окисления и т.д.

У каждой живой клетки есть мембрана, обладающая свойством полупроницаемости. Поэтому в растворах с разной концентрацией молекул солей или воды клетки ведут себя по-разному. Растворы с осмотическим давлением, равным осмотическому давлению раствора, взятого за стандарт, называются **изотоническими** (от греч. *изос* — равный). Растворы с осмотическим давлением более высоким, чем стандартное, называются **гипертоническими**, с меньшим — **гипотоническими**.

Реакция клетки, выражающаяся в изменении ее объема в растворах различных концентраций, приведена на рис. 10.11. На рис. 10.11, *а* показана клетка, находящаяся в изотоническом растворе и имеющая ти-

пичный объем. Помещение клетки в раствор, содержащий значительную концентрацию солей (гипертонический), приводит к выходу из нее воды с дальнейшим ее сморщиванием (рис. 10.11, *б*). Этот процесс называется плазмолизом и обусловлен потерей воды, перемещающейся из клетки в более концентрированный внешний раствор. Помещая клетки в слабый раствор солей (гипотонический) или дистиллированную воду, можно наблюдать перемещение воды внутрь клеток, что ведет к их набуханию (рис. 10.11, *в*), а затем к разрыву цитоплазматической мембраны и вытеканию содержимого. Подобное разрушение клеток называют лизисом. Процессы лизиса и плазмолиза зависят от функционального состояния клеток, в частности, от изменения проницаемости их мембран.

Кровь, лимфа, тканевые жидкости человека представляют собой водные растворы молекул и ионов многих веществ. Их суммарное осмотическое давление при 37 °С составляет в среднем 7,6 атм*. Такое же давление создает и 0,9%-й (0,15 М) раствор NaCl, который изотоничен плазме крови. Его чаще называют физиологическим раствором, однако это неверно. Это объясняется тем, что в состав крови входит не только NaCl, но и ряд других солей и белков, представляющих собой также осмотически активные вещества. Поэтому физиологическими будут называться растворы, включающие соли, белки и другие вещества в пропорциях, соответствующих их содержанию в крови. Физиологические растворы находят применение в хирургии в качестве кровезаменителей, а также при культивировании клеток и тканей.

Осмотическое давление крови человека лежит в диапазоне 7,6 – 7,8 атм. Это давление обусловлено суммой давлений всех растворенных в плазме крови веществ. Часть осмотического давления, которая обусловлена высокомолекулярными веществами — белками, — называется онкотическим. Величина осмотического давления крови в двести с лишним раз превосходит величину онкотического (т. е. онкотическое давление составит 0,03 – 0,04 атм или 25 – 30 мм рт. ст). Несмотря на это, онкотическому давлению принадлежит основная роль в обмене воды между кровью и тканевой жидкостью. Низкомолекулярные вещества практически беспрепятственно проникают через стенки кровеносных капилляров, в результате чего их концентрации в крови и тканях практически не различаются.

Человеческий организм характеризуется большим постоянством ряда физико-химических показателей внутренней среды, в том числе и осмотического давления крови. Постоянство этого показателя называют **изоосмией**.

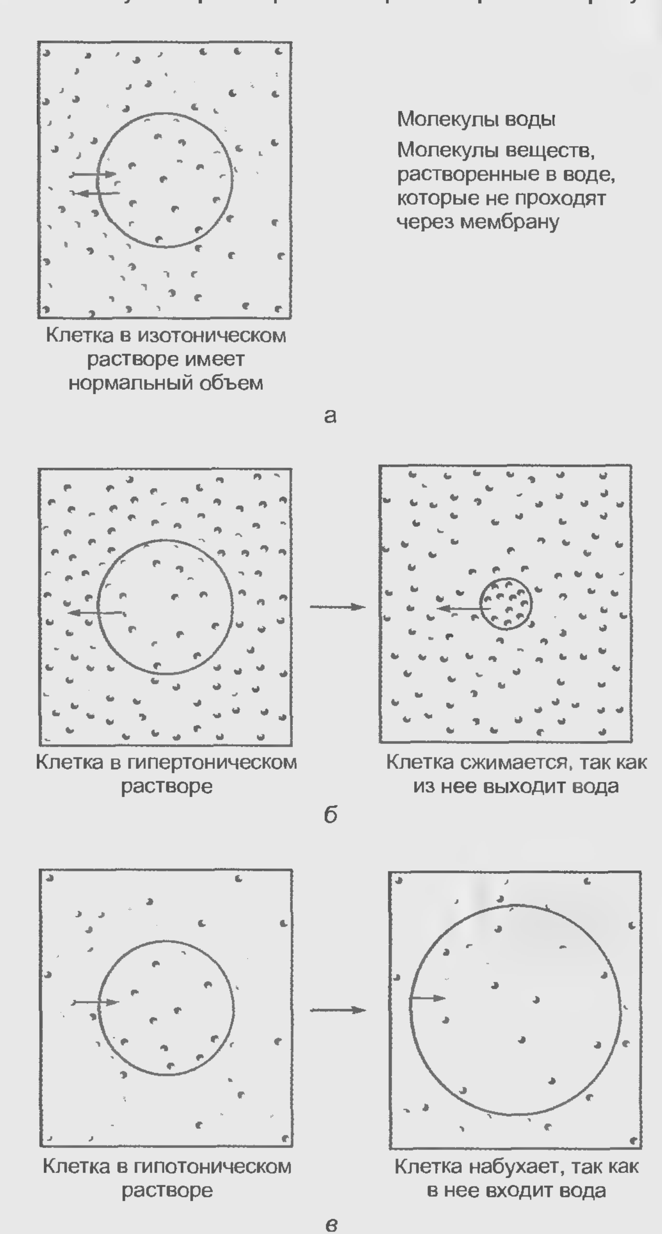


Рис. 10.11. Изменение объема клетки в изотоническом (*а*), гипертоническом (*б*) и гипотоническом (*в*) растворах

Нарушение изоосмии оказывает пагубное влияние на организм человека, эти процессы начинаются гораздо раньше, чем наступает плазмолиз или лизис клеток.

Понижение осмотического давления в результате появления больших избытков воды или в результате интенсивной потери солей, например с потом, вызывает рвоту, судороги, затемнение сознания, что, в конечном итоге, приводит к гибели организма. Его повышение в результате избытка солей приводит к перераспределению воды. Она скапливается в тех тканях, в которых соли находятся в избыточном количестве, что вызывает отеки (в первую очередь, подкожной клетчатки). На этом фоне развивается обезвоживание, которое нарушает нормальную деятельность нервной системы и других жизненно важных органов.

---

* Осмотическое давление чаще выражают в нормальных атмосферах (атм). Поскольку одна нормальная атмосфера соответствует 760 мм рт. ст., понятно, что величины осмотического давления, приведенные в них, примут слишком большие численные значения. Так, например, в тканях растений, всасывающих воду из почвы солончаков, осмотическое давление достигает 170 атм. Не надо путать нормальную атмосферу с технической атмосферой, величина которой равна 735,66 мм рт. ст. (*прим. автора*).

Тем не менее изменения осмотического давления в ограниченных участках тканей могут быть довольно большими. Так, при локальных воспалениях белковые молекулы распадаются на массу более мелких фрагментов, что увеличивает концентрацию частиц в очаге воспаления. Вода из окружающих тканей и сосудов устремляется в этот очаг. Общеизвестно ощущение давления гнойного очага. При проколе или разрезе гнойная жидкость вытекает оттуда под заметным давлением.

В организм человека и животных можно вводить в больших количествах только изотонические (физиологические) растворы. Такие растворы иногда вводят больным по несколько литров в сутки, например, после тяжелых операций для возмещения потерь жидкости с кровью. При хирургических операциях извлеченные из брюшной полости петли кишок предохраняют от высыхания, обкладывая их марлевыми салфетками, смоченными физиологическим раствором.

В гнойной хирургии широко применяют марлевые полоски, которые смачивают в гипертоническом растворе NaCl и вводят в гнойные раны. Согласно законам осмоса ток жидкости из раны направляется по марле наружу, что способствует постоянному очищению раны от гноя.

Аномальный осмос

Перенос воды против осмотического градиента возможен не только при наличии противоположно направленного гидростатического градиента, но и противоположно направленного **электрического градиента**. Таким примером является **отрицательный аномальный осмос**, происходящий при осмотической работе почек при переносе воды против осмотического градиента.

Аномальный осмос — это процесс переноса воды при одновременном наличии осмотического и электрического градиентов. Рассмотрим условия его возникновения. Пусть полупроницаемая мембрана отделяет друг от друга растворы разной концентрации, причем концентрация C_1 больше, чем C_2. В результате наличия разности концентраций растворенного вещества по разные стороны мембраны будет происходить осмотическое движение молекул воды в направлении от C_1 к C_2.

Допустим теперь, что наряду с простым осмосом происходит электроосмос. Этот процесс начинается, когда кроме воды имеется еще и другая заряженная жидкость. Именно она и движется через мембрану. Как известно, мембрана поляризована. Пусть ее сторона, прилегающая к раствору с концентрацией C_1, имеет отрицательный потенциал по отношению к другой. В электрическом поле положительно заряженная жидкость будет двигаться к противоположно заряженному полюсу, т. е. в направлении, противоположном осмотическому градиенту. Если электрический градиент по абсолютной величине превышает осмотический, то результирующий перенос будет происходить по направлению электрического градиента. Такое явление называется **отрицательным аномальным осмосом**.

Кроме него существует **положительный аномальный осмос**. При нем результирующий перенос происходит по осмотическому градиенту либо с дополнительным ускорением, либо с замедлением за счет электрического градиента. Разумеется, что во всех случаях аномального осмоса перенос молекул воды осуществляется по суммарному электрохимическому градиенту.

10.2. ТРАНСПОРТНЫЕ СИСТЕМЫ

Определенные молекулы, а также ионы могут проходить через мембрану не путем диффузии, а посредством механизмов, связанных с работой трансмембранных интегральных белков, называемых **переносчиками**. Движение веществ через мембрану при помощи этих транспортных систем зависит от конформационных изменений молекул переносчиков. К этому виду транспорта относятся **облегченная диффузия** и **активный транспорт**. Процесс облегченной диффузии подразумевает перемещение переносчиком вещества через мембрану по градиенту концентрации, тогда как активный транспорт опосредован переносчиком, потребляющим энергию, чтобы переместить вещество против электрохимического градиента. При **первично активном транспорте** переносчик прямо использует энергию АТФ, а при **вторично активном** — разницу концентрации ионов относительно мембраны, на создание и поддержание которой была ранее затрачена энергия АТФ. Ионные насосы, обеспечивающие первично активный транспорт, могут быть сгруппированы в три класса P, V и F, из которых в этой главе рассматривается класс P, включающий Ca^{2+}-АТФазу и Na^+/K^+-АТФазу. Первая поддерживает низкую внутриклеточную концентрацию Ca^{2+}, вторая — низкую концентрацию ионов Na^+ и высокую концентрацию ионов K^+ внутри клетки. Вторично активный транспорт включает симпорт и антипорт.

Выше были рассмотрены основные виды пассивного транспорта веществ в клетках. Как отмечалось, при нем перенос веществ через мембрану клетки осуществляется по электрохимическому градиенту без затраты энергии. Поскольку градиенты клетки имеют тенденцию к уменьшению, пассивный транспорт всегда стремится выровнить неоднородность в распределении ионов между клеткой и средой.

Как отмечалось выше, диффузия через ионные каналы характерна только для ионов и осуществляется по градиенту концентрации. (Диффузия некоторых веществ через липидный бислой в данном случае в расчет не принимается.) Однако обычная диффузия не подходит для молекул (например, для аминокислот, глюкозы и ряда других), которые слишком полярны, чтобы проходить через бислой, и слишком велики, чтобы проникать через ионные каналы. Поэтому эти молекулы, а также ионы могут переходить через мембрану не посредством обычной диффузии, а механизмов, связанных с работой трансмембранных интегральных

белков (переносчиков). Перемещение веществ через мембрану при помощи этих транспортных систем зависит от конформационных изменений самих переносчиков. В предельно упрощенном варианте перенос вещества через мембрану представлен на рис. 10.12. Любой переносчик имеет специфический центр связывания для переносимого вещества (этап 1). Переносимое вещество сначала связывается с этим специфическим центром, т.е. с участком, расположенным на той стороне мембраны, которая смотрит в раствор, откуда транспортируется вещество (этап 2). После взаимодействия с переносимым веществом специфический центр связывания в результате изменения конформации переносчика (конформация Е1 переходит в конформацию Е2) переходит на противоположную сторону мембраны (этап 3). Там происходит разобщение переносимого вещества и специфического центра связывания переносчика (этап 4). Перемещение специфического центра связывания в исходное положение за счет перехода конформации Е2 в Е1 завершает процесс переноса вещества через мембрану (этап 5). Используя этот механизм, не только ионы, но и молекулы могут перемещаться в любом направлении через мембрану клетки.

Схема работы переносчика, показанная на рис. 10.12, только примитивная модель, так как мы все еще имеем недостаточную информацию относительно определенных изменений конформации любого транспортного белка. Постулируется, что изменения конформации переносчиков аналогичны тем, которым подвергаются белки ионного канала. Стохастические изменения конформации, как предполагается, происходят непрерывно вне зависимости от того, связывается ли переносимое вещество с транспортным белком или нет. Если вещество связывается с переносчиком, то оно перемещается через мембрану, однако его связывание не является необходимым условием для изменения конформации переносчика.

Полагают, что многие из физико-химических характеристик переносчиков и ионных каналов одинаковы. Они являются трансмембранными белками и обладают химической специфичностью. Белки — ионные каналы, однако отличаются от белков-переносчиков по числу ионов (или молекул), переносимых через мембрану, поскольку ионные каналы перемещают в единицу времени в несколько тысяч раз большее количество ионов, чем переносчики. Частично это отражает факт, что для каждой молекулы, транспортируемой через мембрану, переносчик должен изменить свою конформацию, в то время как открытый ионный канал (изменив конформацию один раз, т.е. открывшись) может поддерживать непрерывный поток ионов без дальнейших изменений конформации.

В мембранах существует много типов переносчиков, каждый их которых имеет специфические места связывания, специфичные для определенных веществ либо классов связываемых соединений. Например, хотя и аминокислоты, и сахар подвергаются переносу с помощью переносчика, белок, транспортирующий аминокислоты, не транспортирует сахар, и наоборот. Этот случай такой же, как и с ионными каналами. Мембраны различных клеток содержат различные типы переносчиков и, таким образом, отличаются по типам транспортируемых веществ и скорости их транспорта.

Три фактора определяют величину потока вещества через систему транспортера: 1) степень насыщения специфических мест связывания переносчика, которая зависит от двух моментов — концентрации вещества и сродства (аффинности) переносчика к веществу; 2) число переносчиков в мембране — чем большее число переносчиков, тем больший поток при любом уровне насыщенности; 3) скорость, с который происходят

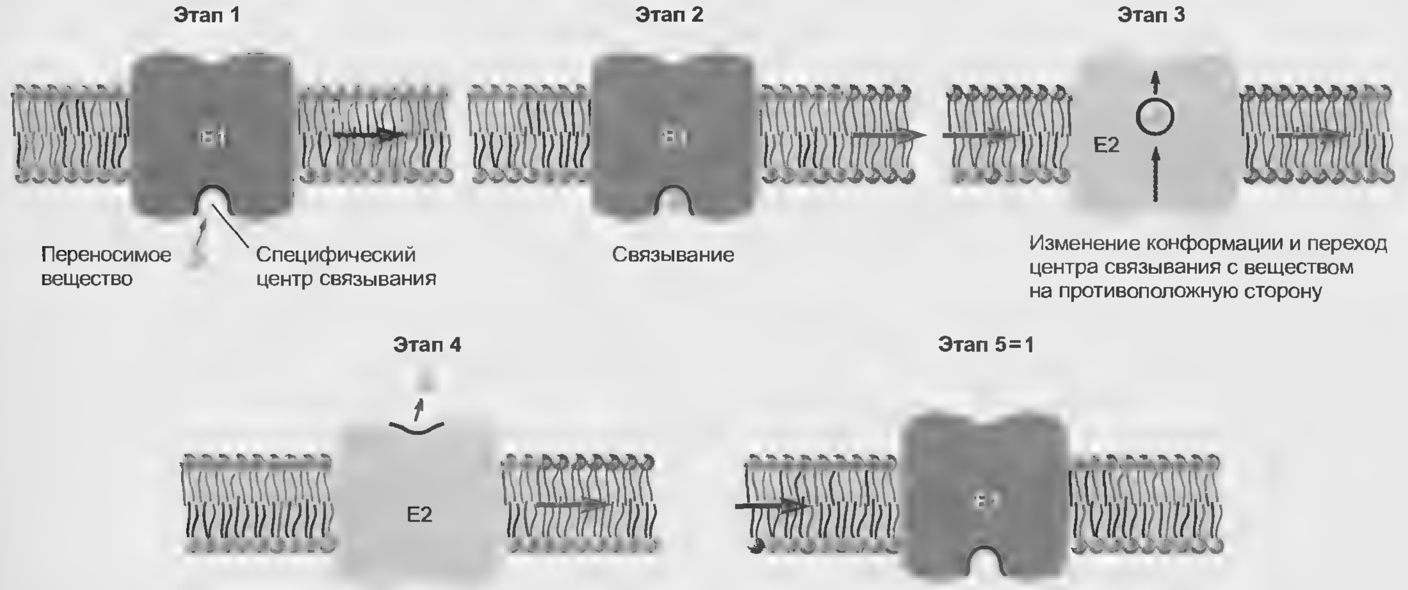


Рис. 10.12. Модель переноса через мембрану вещества при помощи переносчика

конформационные изменения в транспортном белке. При изменении любого из этих трех факторов перенос с помощью переносчика может быть изменен.

Для любого транспортируемого вещества в конкретной мембране существует конечное число определенных переносчиков в любой момент времени. В условиях увеличения концентрации нуждающегося в транспортировке вещества число занятых специфических мест связывания возрастает, пока все переносчики не станут насыщенными, т. е. пока все специфические места связывания не будут заняты. Когда места связывания переносчика насыщаются, достигается максимальный поток через мембрану, и при дальнейшем увеличении концентрации не произойдет дальнейшее увеличение потока вещества. Сравним поток вещества, перемещающегося через мембрану при помощи переносчика, с потоком посредством диффузии через липидную фракцию мембраны (рис. 10.13). Поток посредством диффузии увеличивается прямо пропорционально увеличению внутриклеточной концентрации, поскольку диффузия не вовлекает фиксированное число мест связывания. (При очень высоких концентрациях иона, однако, диффузия через ионные каналы может приближаться к значению ограничения из-за фиксированного числа доступных каналов, точно так же как существует верхний предел скорости, по которой толпа людей может проходить через одну открытую дверь.)

Когда переносчики насыщаются, максимальный поток зависит от скорости, с которой конформационные изменения в молекуле переносчика могут перемещать их центры связывания от одной стороны на другую. Эта скорость намного медленнее, чем скорость прохождения иона через каналы.

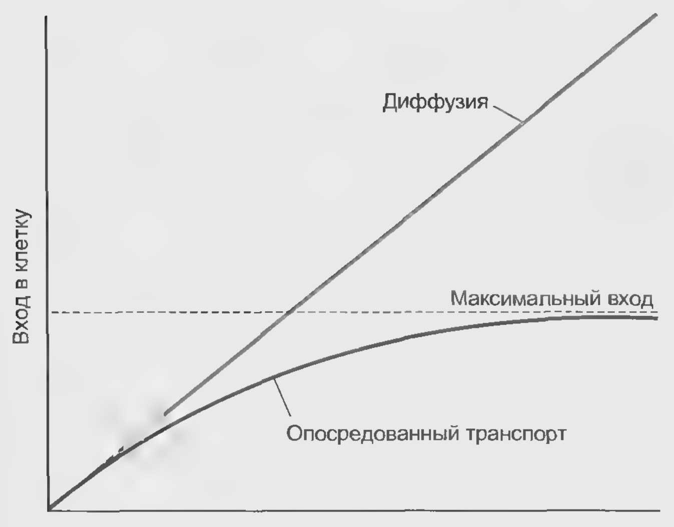


Рис. 10.13. Поток молекул, диффундирующих через липидный бислой мембраны (зеленая кривая) увеличивается непрерывно пропорционально внеклеточной концентрации, тогда как поток молекул через транспортную систему переносчика (оранжевая линяя) достигает максимальной величины

Любое лиганд-рецепторное взаимодействие можно описать следующей реакцией:

$$\text{Рецептор} + \text{Лиганд} \underset{k_{ot}}{\overset{k_{ot}}{\rightleftarrows}} \text{Рецептор} \cdot \text{Лиганд}$$

где k_{on} - константа скорости связывания лиганда с рецептором; k_{off} - константа скорости освобождения лиганда от рецептора.

В состоянии равновесия отношение констант k_{off} к k_{on} есть постоянная величина в соответствии с уравнением

$$K_D = k_{off}/k_{on},$$

где K_D – константа диссоциации, моль.

Для переносчиков связывание вещества происходит снаружи мембраны, а его отщепление уже внутри клетки. Предположим, что субстанция S находится исходно только с внешней стороны мембраны. В этом случае мы можем написать следующую реакцию:

$$S_{out} + \text{Переносчик} \overset{k_m}{\rightleftarrows} S \cdot \text{Комплекс переносчика} \overset{V}{\rightleftarrows}$$
$$\rightleftarrows S_{in} + \text{Переносчик}$$

где k_m — константа связывания субстанции с транспортером; V_{max} - скорость максимального транспорта субстанции в клетку. Если C — наружная концентрация S_{out} (исходная концентрация S_{in} равна 0), то мы можем использовать уравнение Михаэлиса – Ментона

$$v = \frac{V_{max}}{1 + K_m / C},$$

где v — скорость транспорта частиц в клетку: V_{max} — скорость транспорта, если все молекулы транспортера содержат связанную S, что происходит при ее высокой концентрации; K_m – концентрация вещества, при которой полумаксимальный транспорт происходит через мембрану (чем меньше ее величина, тем более тесно субстанция связывается с транспортером и тем больше скорость транспорта). Размерность K_m дается в молях. Если переносчик имеет низкую аффинность, у K_m высокие значения, и наоборот.

До этого момента мы описывали перенос посредством переносчиков так, как если бы все переносчики имели подобные свойства. Фактически, выделяют два типа транспорта — это облегченная диффузия и активный транспорт. Облегченная диффузия использует переносчик, чтобы переместить вещество от более высокой к более низкой концентрации, т. е. по градиенту концентрации, тогда как активный транспорт использует переносчик, требующий энергию, чтобы переместить вещество из области низкой в область высокой концентрации раствора через мембрану, т. е. против его электрохимического градиента.

10.2.1. Облегченная диффузия

Термин «облегченная диффузия» возник, потому что конечный результат диффузии и облегченной диффузии одинаков. В обоих процессах поток незаряженных мо-

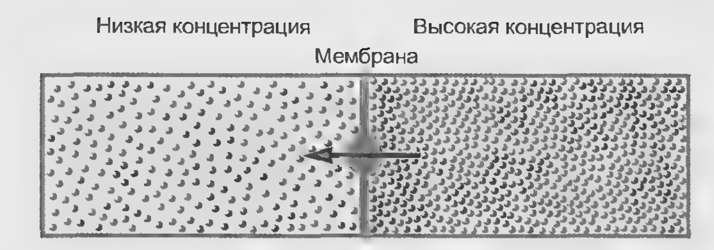


Рис. 10.14. Облегченная диффузия

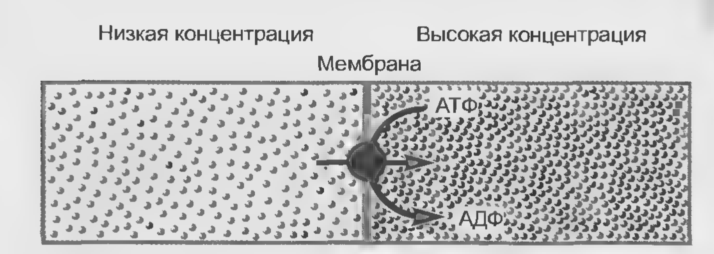


Рис. 10.15. Активный транспорт

лекул через мембрану всегда идет от высокого уровня концентрации к низкому и продолжается, пока концентрации на двух сторонах мембраны не станут равными. Однако в переносе веществ с помощью облегченной диффузии участвует переносчик (рис. 10.14). Ни диффузия, ни облегченная диффузия не требуют энергетических затрат, и, таким образом, эти процессы не способны к перемещению вещества через мембрану от более низкого к более высокому уровню концентрации.

Самым ярким примером облегченной диффузии в организме является транспорт глюкозы через плазматическую мембрану в разных типах клеток. Без таких переносчиков поступление глюкозы в клетки было бы практически невозможным, поскольку она является относительно большой полярной молекулой. Можно было ожидать, что в результате облегченной диффузии концентрация глюкозы внутри клетки станет равной внеклеточной. Однако в большинстве клеток это не происходит, потому что глюкоза превращается в глюкозу-6-фосфат почти так же быстро, как поступает в клетку. Таким образом, внутриклеточная концентрация глюкозы остается более низкой, чем внеклеточная, и имеется градиент, обеспечивающий непрерывный поток глюкозы в клетку.

Известно несколько разных для каждого типа клеток переносчиков, осуществляющих облегченную диффузию глюкозы через мембрану. Каждый из этих переносчиков кодируется различными генами, которые экспрессируются в различных типах клеток. Переносчики различны по аффинности их мест связывания с глюкозой, максимальной скорости транспорта, скорости насыщения и модуляции их транспортного действия различными химическими сигнальными соединениями, например, молекулами гормона инсулина. Хотя глюкоза поступает во все клетки посредством своих переносчиков, инсулин воздействует только на тип переносчика глюкозы, находящегося прежде всего в мышечной и жировой тканях. Инсулин увеличивает число переносчиков глюкозы в мембране и, следовательно, скорость движения глюкозы в клетки.

10.2.2. Активный транспорт

Активный транспорт отличается от облегченной диффузии тем, что использует энергию, для осуществления перемещения вещества через мембрану из области низкой концентрации в область высокой, т.е. против электрохимического градиента вещества (рис. 10.15).

Активный транспорт требует связывания транспортируемого вещества с переносчиком мембраны. Поскольку эти переносчики перемещают вещество против градиента концентрации, они называются «насосами». Переносчики, обеспечивающие активный транспорт, специфичны для транспортируемого вещества и насыщаемы, т.е. их поток максимален, когда все специфические места связывания с переносимым веществом заняты.

Движение от более низкой до более высокой концентрации и обеспечение поддержания установившейся концентрации на одной стороне мембраны может быть достигнуто только непрерывным энергетическим обеспечением транспортного процесса. Эта энергия может: 1) изменять аффинность центра связывания на транспортере так, чтобы аффинность связывания на одной стороне мембраны была более высокой, чем на другой; 2) изменять скорости, с которыми центр связывания на переносчике сдвигается от одной поверхности до другой.

Еще раз отметим, что перемещение молекулы от более низкой концентрации (более низкое энергетическое состояние) к более высокой (более высокое энергетическое состояние) требует энергетического обеспечения. Поэтому активный транспорт должен быть связан с одновременным переходом некоторого источника энергии от более высокого энергетического уровня к более низкому энергетическому уровню. Для активного транспорта известно два варианта использования переносчиками энергии: 1) прямое потребление АТФ в первично активном транспорте; 2) использование градиента концентрации ионов относительно мембраны, созданного первично активным транспортом, для управления процессом вторично активного транспорта.

Первично активный транспорт

Рассмотрим АТФ-энергетические насосы (АТФазы), которые транспортируют ионы против их концентрационного градиента. Ионные насосы могут быть сгруппированы в три класса P, V и F на основании особенностей их молекулярной организации. Рис. 10.16 иллюстрирует их основные структуры, а свойства коротко суммированы в табл. 10.1. Все три класса АТФаз имеют одно или более мест связывания с АТФ на цитозольной поверхности мембраны.

Ионные насосы класса P самые простые по структуре и состоят из четырех трансмембранных полипептидных субъединиц – 2α и 2β. Большая α-субъеди-

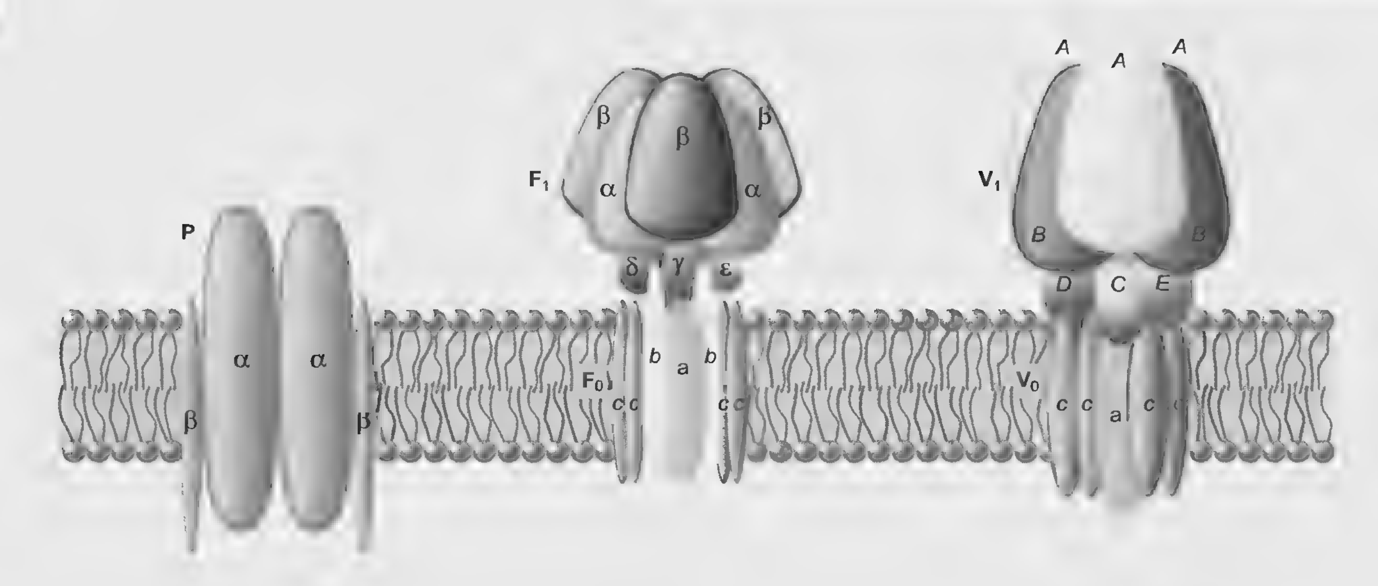


Рис. 10.16. Три класса АТФ-зависимых ионных насосов. Класс P насосов — тетрамер, состоящий из двух различных полипептидов (α и β). Все насосы класса P будут фосфорилированными в промежуточных звеньях транспортного цикла; последовательность аминокислот вокруг фосфорилированного остатка, находящаяся в большой α-субъединице, является гомологичной для различных насосов. Классы насосов V и F не формируют фосфопротеины как промежуточные звенья транспортного цикла, и ни одна из их субъединиц не похожа на субъединицы класса P. Однако две цитозольные субъединицы и две трансмембранные субъединицы в классах V и F имеют гомологию (обозначены различными оттенками того же самого цвета). Каждая пара соответственных субъединиц, как полагают, развивается от общего полипептида (по *Molecular cell biology* (3d ed.) ed. Lodish H., Baltimore D., Berk A., Zipursky S. L., Matsudaria P. Darnell J. N.Y., Freeman and Company, 1995)

ница фосфорилируется в течение процесса транспорта, сквозь нее перемещаются транспортируемые ионы.

Первый тип насосов класса P — это несколько Ca^{2+}-АТФаз. Одна из Ca^{2+}-АТФаз расположена в плазматической мембране клетки и транспортирует ионы Ca^{2+} из клетки во внеклеточную среду. Другие Ca^{2+}-АТФазы расположены в мембране внутриклеточных структур, например, саркоплазматическом ретикулуме мышечных клеток. Они транспортируют ионы Ca^{2+} из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум. Некоторые Ca^{2+}-АТФазы находятся в мембране ряда внутриклеточных органелл, в которые они транспортируют ионы Ca^{2+}. Благодаря работе Ca^{2+}-АТФаз концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме поддерживается на много меньшем уровне, чем во внеклеточной среде.

Вторым типом насосов класса P является насос, сопрягающий транспорт Na^+ и K^+, который выкачивает

Таблица 10.1

Сравнение основных классов АТФ-энергетических ионных насосов

Свойство	Класс P	Класс F	Класс V
Число различных типов субъединиц	2	Минимум 8	Минимум 7
Транспортируемые ионы	H^+, Na^+, K^+, Ca^{2+}	Только H^+	Только H^+
Характеристика функциональных особенностей	Большая α-субъединица может быть фосфорилирована	Основная функция — синтез АТФ	Основная функция — гидролиз АТФ
Локализация специфических насосов	Плазматическая мембрана грибков и бактерий (H^+-насос); плазматическая мембрана высших эукариотов (Na^+/K^+-насос); плазматическая мембрана клеток желудка млекопитающих (H^+/K^+-насос); плазматическая мембрана всех эукариотовых клеток (Ca^{2+}-насос); саркоплазматический ретикулум мембраны мышечной клетки (Ca^{2+}-насос)	Плазматическая мембрана бактерий; внутренняя мембрана митохондрий	Мембрана вакуолей; эндосомные и лизосомные мембраны; некоторые плазматические мембраны



Рис. 10.17. Локализованная в плазматической мембране клеток Ca^{2+}-АТФаза транспортирует Ca^{2+} из клетки во внеклеточную среду против его концентрационного градиента. По градиенту Ca^{2+} поступает в клетку благодаря диффузии через ионные каналы

три иона Na^+ из клетки, одновременно вводя два иона K^+ в клетку против его электрохимического градиента. Таким образом, возникнет негативный внутриклеточный потенциал мембраны клетки (потенциал покоя клетки). Основой такого электрогенного Na^+/K^+-насоса является Na^+/K^+-АТФаза, которая расположена исключительно в плазматической мембране клетки.

Третий тип насоса класса P найден в некоторых секретирующих кислоту клетках. Он транспортирует протоны (ионы H^+) из клетки, а ионы K^+ в клетку.

Ионные насосы классов V и F сходны по структуре друг с другом, но не гомологичны с классом P. Все известные типы этих двух классов насосов транспортируют только протоны. Насосы класса F включают в себя, по крайней мере, три вида трансмембранных белков, а насосы класса V – два вида. Оба класса содержат как минимум пять видов внеклеточных полипептидов. Две трансмембранные субъединицы и две внешние субъединицы в классе F насосов гомологичны с такими же у класса V.

В физиологии рассматриваются, в основном, насосы класса P. Это связано с тем, что разница концентраций ионов во внутриклеточной и внеклеточной средах создается и поддерживается при помощи механизма активного транспорта ионов, который затрачивает метаболическую энергию для выведения некоторых ионов против их электрохимических градиентов.

Роль Ca^{2+}-АТФазы

Одним из типов класса P является Ca^{2+}-АТФаза, часто называемая Ca^{2+}-насосом. Она поддерживает концентрацию свободных ионов Ca^{2+} в пределах от 10^{-7} до $2 \cdot 10^{-7}$ М. Необходимо отметить, что не все цитозольные ионы Ca^{2+} свободны. Некоторые из них связаны с отрицательными зарядами молекул фосфатов, оксалатов или АТФ. Но главным для работы клетки является концентрация свободных несвязанных ионов Ca^{2+}.

У большинства клеток эукариотов Ca^{2+}-АТФаза, локализованная в плазматической мембране клеток, транспортирует Ca^{2+} из клетки против его концентрационного градиента, поскольку внеклеточная концентрация Ca^{2+} равна примерно $3 \cdot 10^{-3}$ М (рис. 10.17).

Мышечные клетки содержат вторую, отличающуюся Ca^{2+}-АТФазу, транспортирующую Ca^{2+} из цитозоля в полость саркоплазматического ретикулума, внутриклеточной структуры, которая накапливает и хранит ионы Ca^{2+} (рис. 10.18). Саркоплазматический ретикулум и его Ca^{2+}-насос очень важны для сокращения и релаксации мышц. Освобождение ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в цитозоль мышечной клетки вызывает сокращение, а быстрое удаление ионов Ca^{2+} из цитозоля Ca^{2+}-насосом – расслабление мышц.

Кальциевый насос в мышцах. Поскольку мышечный Ca^{2+}-насос составляет более чем 80 % интегральных протеинов в мембране саркоплазматического ретикулума, его легко выделить, очистить и охарактеризовать. Одиночный трансмембранный α-полипептид с молекулярным весом (МВ) 100 000 обладает активностью Ca^{2+}-АТФазы и транспортирует два иона Ca^{2+} при гидролизе одной молекулы АТФ до АДФ, причем для формирования комплекса с АТФ требуется Mg^{2+}. (В большей части ферментативных реакций, в которых АТФ играет роль донора фосфата, участвует активная форма АТФ, а именно – комплекс Mg^{2+}-АТФ.) Функции и даже существование β-субъединицы спорны.

Крайне высокая аффинность центров связывания этого фермента для ионов Ca^{2+} ($K_m = 10^{-7}$ М) на поверхности, обращенной в цитозоль, позволяет ему очень эффективно связывать и транспортировать Ca^{2+} из цитозоля, где концентрация свободного Ca^{2+} находится в диапазоне от 10^{-7} М (покоящиеся клетки) до более чем 10^{-6} М (сокращающаяся клетка), в полость саркоплазматического ретикулума, где общая концентрация Ca^{2+} может быть высокой, достигая 10^{-2} М. Активность мышечной Ca^{2+}-АТФазы регулируется концентрацией свободного Ca^{2+}. Если эта концентрация становится

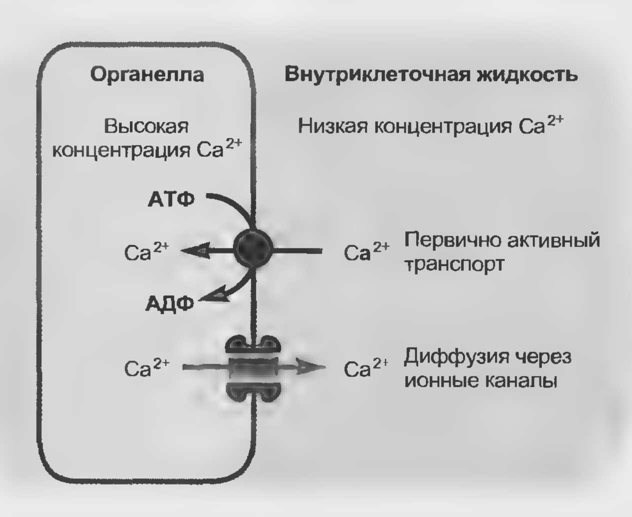


Рис. 10.18. Локализованная в мембране саркоплазматического ретикулума клеток Ca^{2+}-АТФаза транспортирует Ca^{2+} из цитозоля в полость саркоплазматического ретикулума против градиента концентрации. По градиенту Ca^{2+} выходит благодаря диффузии через ионные каналы

слишком высокой, скорость закачивания Ca^{2+} увеличивается до тех пор, пока его концентрация не станет меньше чем 10^{-6} М.

Концентрация свободного Ca^{2+} внутри саркоплазматического ретикулума значительно меньше, чем его общая концентрация, максимально равная 10^{-2} М. Два растворимых протеина в полостях везикул саркоплазматического ретикулума связывают ионы Ca^{2+}. Один, кальсеквестрин (calsequestrin) (МВ 44 000), с сильно выраженными кислотными свойствами: 37 % его остатков — это аспарагиновая (aspartic acid) и глутаминовая кислоты (glutamic acid). Каждая молекула кальсеквестрина связывает 43 иона Ca^{2+} с величиной K_m, примерно равной $1 \cdot 10^{-3}$ М. Второй — высокоаффинный Са-связывающий протеин — имеет более низкую «валентность» для ионов Ca^{2+}, но высокую аффинность ($K_m = 3 \cdot 10^{-6} - 4 \cdot 10^{-6}$ М) по сравнению с кальсеквестрином. Такие протеины работают как резервуары для внутриклеточного Ca^{2+}, снижая концентрацию свободных ионов Ca^{2+} в везикулах саркоплазматического ретикулума и соответственно уменьшая энергию, необходимую для закачивания ионов Ca^{2+} внутрь этих везикул из цитозоля.

Кальциевый насос в плазматической мембране. Плазматическая мембрана животных, дрожжевых и, возможно, растительных клеток содержит Ca^{2+}-АТФазы, которые транспортируют ионы Ca^{2+} из цитозоля во внеклеточный раствор. Во многих случаях активность этих ферментов стимулируется повышением в цитозоле свободного Ca^{2+}, вызванного, например, гормонной стимуляцией. Связывающий кальций регуляторный протеин кальмодулин (calmodulin) является существенной субъединицей Ca^{2+}-АТФазы эритроцита и других Ca^{2+}-АТФаз плазматической мембраны. Подъем в цитозольном Ca^{2+} приводит к связыванию ионов Ca^{2+} с кальмодулином, который запускает аллостерическую активность Ca^{2+}-АТФазы. Как результат этого, экспорт ионов Ca^{2+} из клетки ускоряется и восстанавливается исходно низкая концентрация свободного Ca^{2+} в цитозоле (примерно $1 \cdot 10^{-6}$ М).

Молекулярный механизм работы Ca^{2+}-АТФаз. Механизм работы Ca^{2+}-АТФазы в мембране саркоплазматического ретикулума в настоящее время хорошо известен во всех деталях, поскольку можно было изолировать его пузырьки. Он включает в себя несколько этапов, проходящих в определенной последовательности (рис. 10.19).

Когда протеин находится в исходной конформации Е1, сначала один и затем второй ион Ca^{2+} связываются с высокоаффинными ($K_m = 10^{-7}$ М) участками поверхности протеина, обращенной в сторону цитозоля (этап 1). Ионы Mg^{2+} не влияют на связывание ионов Ca^{2+}, поскольку сродство к Ca^{2+} у центров связывания в 30 тыс. раз выше, чем у Mg^{2+}.

После связывания ионов Ca^{2+}, Mg^{2+}-АТФ связывается с другим определенным участком поверхности протеина, обращенной в сторону цитозоля ($K_m = 2 \cdot 10^{-5}$ М) (этап 2). В интактной клетке лишь очень незначительное количество АТФ и АДФ содержится в виде свободных анионов. В основном эти соединения представлены комплексами Mg^{2+}-АТФ и Mg^{2+}-АДФ. При этом сродство Mg^{2+} к АТФ в 10 раз превышает сродство к АДФ.

Таким образом, оба лиганда (ионы Ca^{2+} и комплекс Mg^{2+}-АТФ) присоединены к разным центрам на поверхности молекулы протеина, обращенной в сторону цитозоля. Низкое значение K_m ионов Ca^{2+} ($K_m = 10^{-7}$ М) свидетельствует о том, что даже при низкой концентрации ионов Ca^{2+} значительная часть их будет связана с насосом.

Одновременное присутствие на своих местах связывания ионов Ca^{2+} и Mg^{2+}-АТФ (этап 3) запускает следующий этап — гидролиз АТФ. При этом освобожденный фосфат (концевая фосфатная группа в АТФ) переносится от АТФ к карбоксильной группе остатка аспарагиновой кислоты протеина (фосфорилирование белка по карбоксильной группе аспарагиновой кислоты), формируя высокоэнергетическую ацилфосфатную связь. Происходит образование фосфорилированного протеина (или ферментфосфатного комплекса), отмеченного как Е1~Р (этап 4А). На этом этапе, однако, возможно обратное преобразование АДФ в АТФ. Константа K_m образовавшегося АДФ с ферментфосфатным комплексом (Е1~Р) составляет примерно $5 \cdot 10^{-5}$ М и практически совпадает с константой K_m связывания АТФ с ферментом ($K_m = 2 \cdot 10^{-5}$ М). Другими словами, больших затрат или выигрыша в энергии при переходе комплекса протеина с АТФ в комплекс протеина с АДФ не происходит. Свободная энергия гидролиза АТФ (около 40 кДж на 1 М) потратилась на образование комплекса Е1~Р (фосфорилирование фермента) с высокоэнергетической ацилфосфатной связью (символ «~ Р» обозначает высокоэнергетическую ацилфосфатную связь). Таким образом, связь фосфата в фосфорилированном белке также богата энергией, которая высвобождается при ее гидролизе.

Фосфорилирование протеина запускает преобразование Е1 в Е2. (Протеин меняет свою конформацию, и это дает возможность обозначить комплекс как Е2-Р, подразумевая, что Е2 по сравнению с Е1 имеет другую конформацию.) Процесс изменения конформации протеина происходит мгновенно после его фосфорилирования. Поэтому мы называем этот этап как этап 4Б, выделяя его для лучшего понимания процесса.

Это изменение конформации протеина ведет к одновременному проталкиванию двух ионов Ca^{2+} на другую сторону протеина и соответственно мембраны (транслокация). При переходе двух ионов Ca^{2+} высокоэнергетическая ацилфосфатная связь теряет макроэргическую энергию. Она превратилась в изменение сродства к Ca^{2+} (на четыре порядка). В результате этого изменения энергии фосфатной связи из АДФ уже не получить АТФ. Эта конформация протеина уже не имеет центров с крайне высокой аффинностью для ионов Ca^{2+} на поверхности фермента, обращенной в цитозоль. При транслокации ионов к поверхности протеина, которая смотрит в полость саркоплазматического ретикулума, образуются два центра связывания со слабой аффинностью для

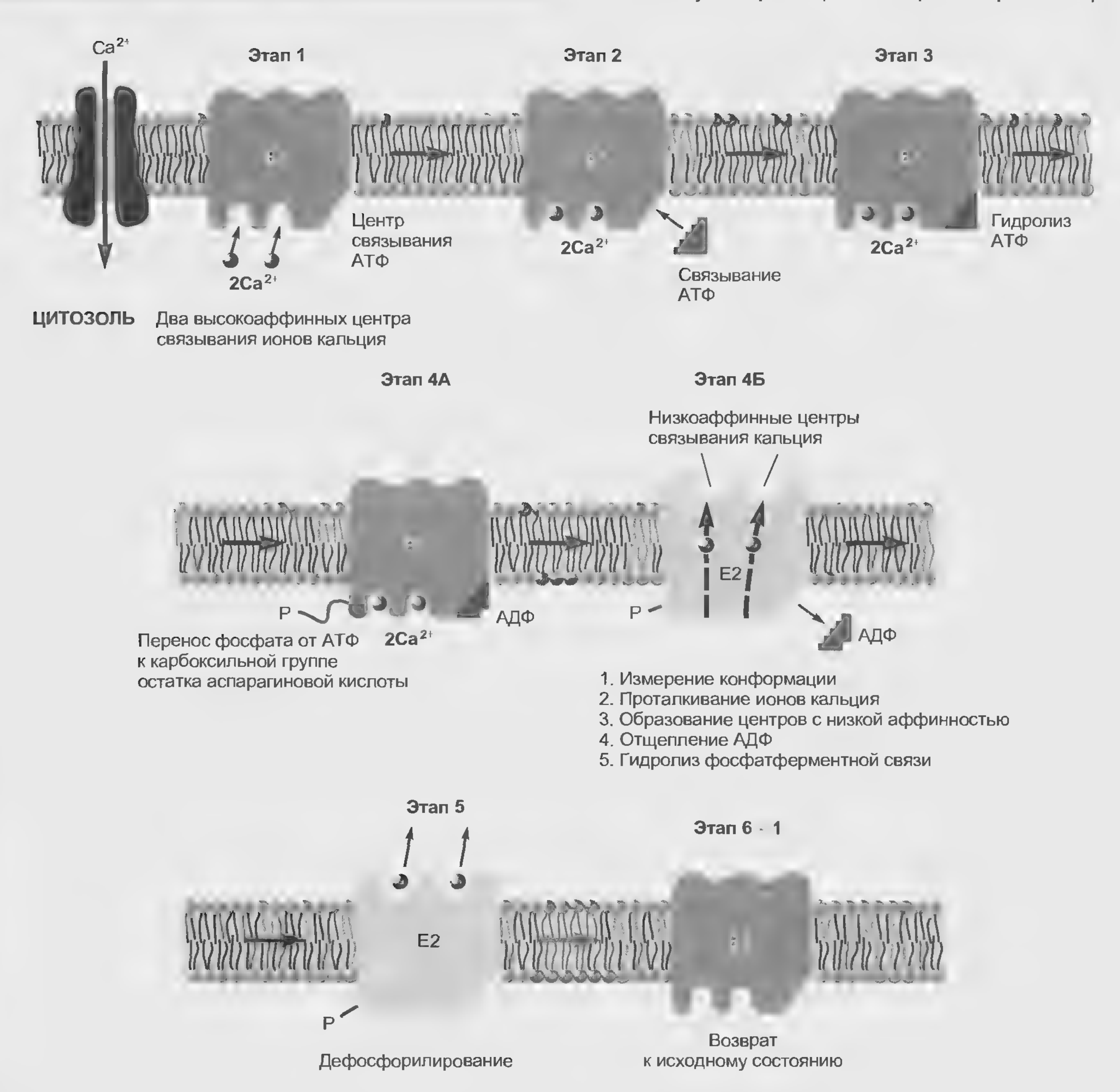


Рис. 10.19. Механизм работы Ca^{2+}-АТФазы в мембране саркоплазматического ретикулума (схема выполнена на основании данных, представленных Jencks W. P. 1989. How does a calcium pump pump calcium? *J. Biol. Chem.* 264. 18855—18858; Jencks W. P. 1980. *On the mechanism of ATP-driven Ca^{2+} transport by calcium ATPase of sarcoplasmic reticulum. Ann. N.Y. Acad. Sci.* 671:49—56)

ионов Ca^{2+}. Одновременно с проталкиванием ионов Ca^{2+} через протеин в результате изменения конформации белка произойдет отщепление АДФ.

Вместе с тем переход ионов на другую сторону протеина сам по себе еще не завершает процесс. Необходима энергия, чтобы ионы оторвались от центров связывания. Она, в конечном счете, также обусловлена гидролизом АТФ. Как отмечалось, в результате гидролиза образуется комплекс E1~P с макроэргической фосфатной связью, а само высвобождение энергии происходит в результате изменения характера связи фосфатной группы с ферментом (т.е. перехода ~P в –P). Эта энергия, ранее сосредоточенная в макроэргической фосфатной связи, расходуется и на изменение константы связывания ионов Ca^{2+} с ферментом. Константа K_m становится равной примерно 10^{-3} М. С энергетической точки зрения это означает изменение энергии связывания, т.е. два иона Ca^{2+} уходят от поверхности протеина (этап 5).

Естественно, что для повторения цикла требуется еще одно конформационное изменение протеина. Дефосфорилирование завершает переход E2 в E1. Изменение конформации вызывает образование высокоаффинных центров связывания с ионами Ca^{2+} на поверхности протеина, обращенной в сторону цитозоля. Низкоаффинные центры связывания с Ca^{2+} на противоположной стороне протеина в этой конформации отсутствуют (этап 6 = 1).

Таким образом, в целом свободная энергия гидролиза АТФ и высокоэнергетической ацилфосфатной

связи обеспечивает все эти процессы. Поскольку только E2-P, а не E1~P, фактически гидролизован, свободная энергия гидролиза связи фосфата с карбоксильной группой остатка аспарагиновой кислоты протеина в комплексе E1~P больше, чем у E2-P. Высвобождение энергии происходит именно на этапе изменения характера связи фосфатной группы с ферментом: связь становится обычной низкоэнергетической (E2-P). Заметим, что при этом символ «–P» обозначает низкоэнергетическую фосфорэфирную связь. Уменьшение свободной энергии связи остатка аспарагиновой кислоты фосфата в E2-P относительно E~P может, как считают, обеспечивать конформационный переход.

Роль Na^+/K^+-АТФазы

Второй тип насосов класса P, который был изучен в деталях, это Na^+/K^+-АТФаза, присутствующая в плазматических мембранах. Она была растворена и очищена от мембранной фракции у нескольких типов клеток животных, например, клеток почек млекопитающих и электрических органов угря (тканей, очень богатых этим ферментом). Этот ионный насос представляет собой тетрамер 2α2β. Полипептид β (МВ 50 000) представляет собой трансмембранный гликопротеин, который требуется для того, чтобы заново синтезируемая α-субъединица свернулась должным образом. Но полипептид β, очевидно, не вовлекается впрямую в перенос ионов. Субъединица α (МВ 120 000) — это полипептид, чья аминокислотная последовательность и предсказанная структура в мембране очень сходны с Ca^{2+}-АТФазой саркоплазматического ретикулума в мышце. В частности, Na^+/K^+-АТФаза имеет «стебель» на цитозольной стороне, с которым связаны домены, содержащие связывающие АТФ участки и фосфорилированный аппарат. Общий процесс транспортного движения трех свободных ионов натрия из клетки и двух ионов калия в клетку на молекулу АТФ продемонстрирован на рис. 10.20.

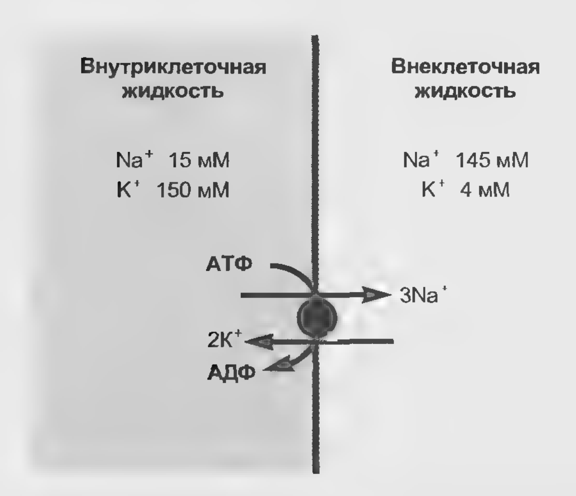


Рис. 10.20. Локализованная в плазматической мембране клеток Na^+/K^+-АТФаза транспортирует $3Na^+$ из клетки во внеклеточную среду против его концентрационного градиента и $2K^+$ из внеклеточной среды в клетку против его концентрационного градиента

Экспериментальные результаты свидетельствуют о том, что Na^+/K^+-АТФаза ответственна за взаимосвязанное движение ионов натрия и калия соответственно из клетки и в клетку. Например, сильная взаимосвязь между током ионов натрия и калия через плазматическую мембрану и активность Na^+/K^+-АТФазы наблюдалась в мембране различных тканей. Кроме того, вещество оуабаин, которое связывается со специфическим регионом на экзоплазматической поверхности протеина, специфически ингибирует Na^+/K^+-АТФазу, а также предотвращает поддержание натрий-калиевого баланса клетками.

Механизм действия Na^+/K^+-АТФазы подобен механизму Ca^{2+}-АТФазы. Полный механизм переноса включает в себя несколько этапов работы, которые проходят в определенной последовательности, представленной на схеме.

Внеклеточная среда
E_2P оуабаин
E_2P2Na → (2Na) → E_2P → (2K) → E_2P2K
E_2P2K → (P_i) → $E_2(2K)$ → (АТФ) → E_2АТФ(2K) → E_1АТФ2K
E_1АТФ2K → (2K) → E_1АТФ → (3Na) → E_1АТФ3Na
E_1АТФ3Na → (АДФ) → $E_1P(3Na)$ → (Na) → E_2P2Na
Внутриклеточная среда

На схеме показаны общие особенности механизма переноса. На внутриклеточной стороне мембраны Na^+/K^+-АТФаза находится в конформации, называемой E1. Эта конформация имеет специфические катионсвязывающие центры, имеющие высокую аффинность и к ионам Na^+, и к АТФ (приблизительно $0{,}2 \cdot 10^{-6}$ М). Внутри клетки три иона Na^+ связываются с белком в конформации E1, предварительно связанным с Mg^{2+}-АТФ с образованием комплекса [E1АТФ3Na^+]. Связывание ионов Na^+ катализирует фосфорилирование. Фосфорилирование переводит белок в форму E1P. В ней он может быть дефосфорилирован АДФ в обратимой реакции, описанный как обмен АТФ ⇄ АДФ. Однако когда АДФ уходит, ионы Na^+, связанные с ферментом, теперь в нем «запечатаны» в форме [E1P(3Na^+)]. Стехиометрическое «запечатывание» транспортируемых ионов — ключевой аспект активного катионного транспорта. Именно в таком виде в белке происходит конформационный переход, определяющий перенос ионов на противоположную сторону мембраны. Ионы Na^+ покидают белок на внеклеточной поверхности (первый ион более быстро, а второй и третий более медленно), и ферментфосфатный комплекс [E2P] больше не чувствителен к добавлению АДФ, но чувствителен к вод-

ному гидролизу. Эта форма белка в виде [E2P] связывает два иона K^+ на внешней поверхности с образованием комплекса [E2P2K$^+$]. Связывание ионов приводит к дефосфорилированию фермента. На внутренней поверхности P_i освобождается, и ионы K^+ становятся «запечатанными» [E2(2K$^+$)], чтобы осуществился перенос. Освобождение ионов K^+ во внутриклеточный раствор должно катализироваться АТФ, связывающейся с местом с низкой аффинностью (приблизительно $150 \cdot 10^{-6}$ М) с образованием комплекса [E2АТФ(2K$^+$)]. Фермент возвращается из E2 к форме E1 с низкой аффинностью к ионам K^+ [E1АТФ2K$^+$] (процесс, управляемый разницей в энергии связывания для АТФ). Ионы K^+ покидают комплекс на внутренней поверхности, в результате чего образуется комплекс [E1ATP]. Теперь белок готов начать новый цикл.

Весь этот процесс представлен на рис. 10.21. Рассмотрим его более детально.

Когда протеин находится в исходной конформации, называемой E1, его сторона, обращенная в цитозоль, имеет три высокоаффинных места для связывания ионов Na^+. При этом другой определенный участок поверхности протеина, обращенной в сторону цитозоля, уже связан с Mg^{2+}-АТФ (этап 1). Сначала один, а затем второй и третий ионы Na^+ связываются с высокой аффинностью с определенными участками поверхности протеина, обращенной в сторону цитозоля (этапы 2 и 3). Константа связывания K_m для Na^+ этими центрами связывания равна $0{,}6 \cdot 10^{-3}$ М, и эта величина значительно меньше, чем внутриклеточная концентрация Na^+ (≈12 мМ). Это подчеркивает, что в норме ионы Na^+ должны заполнять центры связывания (этап 3).

Одновременное присутствие на своих местах связывания ионов Na^+ и Mg^{2+}-АТФ (этап 3) запускает следующий этап – гидролиз АТФ (этап 4). Связанный с протеином Mg^{2+}-АТФ гидролизуется до АДФ, а освобожденный фосфат (концевая фосфатная группа в АТФ) переносится от нее к карбоксильной группе остатка аспарагиновой кислоты протеина (фосфорилирование белка по карбоксильной группе аспарагиновой кислоты), формируя высокоэнергетическую ацилфосфатную связь, в результате чего происходит образование фосфорилированного протеина (или ферментфосфатного комплекса), отмеченного как E1~P (этап 5). Далее отщепляется АДФ и одновременно проталкиваются три иона натрия (этап 6). В белке происходит конформационный переход (от E1 к E2), определяющий перенос ионов и центров связывания на противоположную сторону мембраны, причем там ионы Na^+ имеют низкоаффинную связь с центрами связывания. Далее на внеклеточной поверхности сначала один ион Na^+ быстро покидает белок (этап 7), а затем, более медленно, два других (этап 8).

Одновременно с транслокацией ионов натрия на внеклеточную сторону белка переходят центры связывания для ионов K^+, причем транслокация приводит к тому, что эти центры приобретают высокую аффинность для ионов K^+ (этап 7). Именно с ними (этап 8 и 9) связываются два иона K^+. K_m для связывания ионов K^+ в этих местах равна примерно 0,2 мМ. Это значительно меньшая величина, чем внеклеточная концентрация ионов K^+ (≈ 4 мМ). Это подчеркивает, что данные места будут заполнены ионами K^+ (этап 8 и 9). На внутренней поверхности P_i освобождается, и ионы K^+ «запечатываются», в результате чего осуществляется перенос (этап *10*) и два связанных иона K^+ движутся через протеин и становятся связанными с низкоаффинными центрами связывания на цитозольной стороне. Далее АТФ связывается с местом с низкой аффинностью (приблизительно $150 \cdot 10^{-6}$ М) с образованием комплекса (этап 11). При этом одновременно происходит изменение конформации протеина E2 в E1. Связывание АТФ катализирует освобождение ионов K^+ во внутриклеточную среду (этап 12). После этого ионы K^+ диссоциируются в цитозоль и протеин готов начать новый цикл.

Коэффициент сопряжения удаляемых ионов Na^+ и поступающих ионов обычно равен трем к двум, т.е. насос является электрогенным и его работа вызывает возникновение трансмембранной разности потенциалов, причем потенциал внутри клетки становится более отрицательным, чем он был бы без учета работы насоса, исходя только из градиентов концентраций ионов и относительных проницаемостей мембраны или только диффузионного потенциала. В нормальных условиях вклад потенциала, создаваемого Na^+/K^+-насосом, составляет несколько милливольт.

Блокада Na^+/K^+-АТФазы первое время незначительно влияет на потенциал покоя. Возникает небольшая деполяризация на 2 – 6 мВ, представляющая вклад V_p (потенциал насоса) в V_m (потенциал мембраны). Однако через несколько минут после блокады потенциал покоя медленно снижается вследствие постепенного уменьшения градиентов концентраций ионов. В результате увеличения деполяризации уменьшается скорость нарастания потенциала действия и, следовательно, скорость распространения возбуждения. В конце концов, происходит полная потеря возбудимости.

Вторично активный транспорт

Вторично активный транспорт отличается от первично активного использованием градиента концентрации ионов относительно мембраны как источника энергии. Поток ионов от более высокой (более высокое энергетическое состояние) к более низкой концентрации (более низкое энергетическое состояние) обеспечивает энергию для движения активно транспортируемого вещества из области его низкой концентрации в область высокой.

В дополнение к наличию центра связывания для активно транспортируемого вещества транспортный белок во вторично активной транспортной системе также имеет центр связывания для иона (рис. 10.22). Этот ион — обычно натрий, но в некоторых случаях другой, типа бикарбоната, хлорида или калия. Связывание иона со вторично активным переносчиком вызывает изменения в переносчике, подобные тем, что происходят при первично активном транспорте, а именно: 1) изменение аффинности центра связывания на пе-

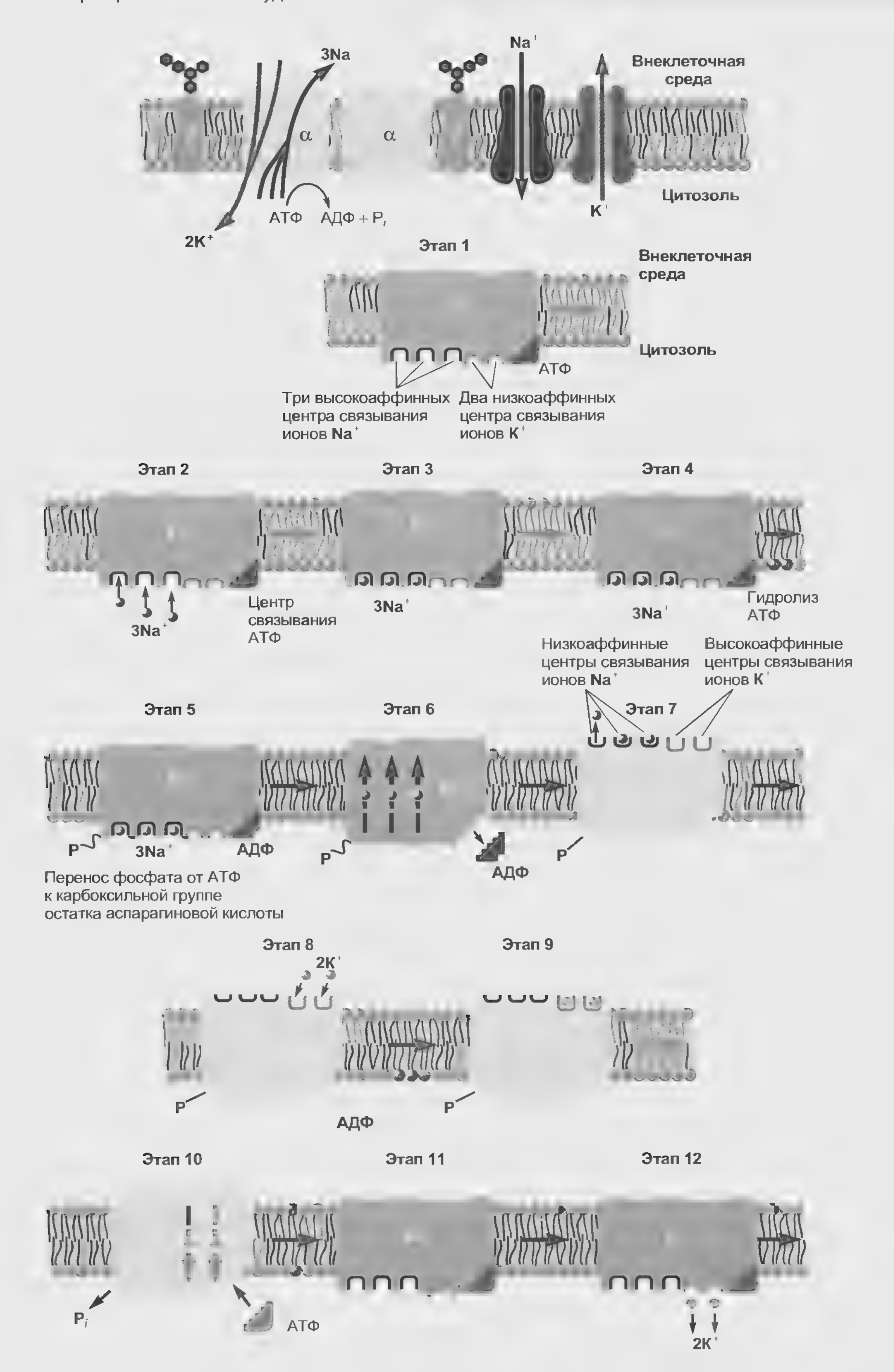


Рис. 10.21. Механизм работы Na^+/K^+-АТФазы в мембране клетки (схема выполнена на основании данных, представленных Hilge M. et al., 2003. *ATP-induced conformational changes of the nucleotide-binding domain of Na^+/K^+-ATPase*. Nature 10(6)468—474; Laeuger P. 1991, Electrogenic ion pumps, Sinauer Associates Inc)

реносчике для транспортируемого вещества; 2) изменения скорости, с которой центр связывания на переносчике перемещается от одной поверхности до другой. Обратите внимание, что при первично активном транспорте транспортный белок изменен ковалентной связью фосфата с транспортным белком; во вторично активном транспорте изменения структуры вызваны за счет аллостерического эффекта в результате связывания иона.

Существует очень важная непрямая связь между вторично активными переносчиками, которые используют натрий, и первично активным переносчиком натрия Na^+/K^+-АТФазой. Напомним, что внутриклеточная концентрация натрия намного ниже, чем внеклеточная, потому что его первично активный транспорт при помощи Na^+/K^+-АТФазы выносит натрий из клетки. Из-за низкой внутриклеточной концентрации натрия немногие центры связывания натрия на вторично активном транспортном белке заняты на внутриклеточной поверхности переносчика. Это различие обеспечивает асимметрию в транспортных потоках, ведя к движению против градиента концентрации транспортируемого вещества. В то же время ион натрия, который связывается с переносчиком на внеклеточной поверхности, движется по градиенту концентрации в клетку, когда меняется конформация переносчика.

В целом, создание градиента концентрации натрия через плазматическую мембрану первично активным транспортом натрия означает непрямое «сохранение» энергии, которая может затем быть использована, чтобы управлять вторично активными транспортными системами, связанными с натрием. В конечном счете, энергия для вторично активного транспорта получена от АТФ, который используется Na^+/K^+-АТФазой, чтобы создать градиент концентрации натрия. Если бы продукция АТФ была ингибирована, первично активный транспорт натрия прекратился бы и клетка больше не была бы способна поддержать градиент концентрации натрия относительно мембраны. Это, в свою очередь, вело бы к отказу работы вторично активных транспортных систем, которые зависят от градиента натрия как источника энергии. От 10 до 40% АТФ, синтезированного клеткой в условии покоя, используется Na^+/K^+-АТФазой, чтобы поддержать градиент натрия, который, в свою очередь, управляет множеством вторично активных транспортных систем.

Как обсуждалось, энергия, сохраненная в градиенте концентрации иона относительно мембраны, может также использоваться, чтобы синтезировать АТФ из АДФ и P_i.

Как отмечено ранее, движение натрия, обеспечиваемое переносчиком при вторично активном транспорте, всегда идет от высокой внеклеточной концентрации в клетку, где концентрация натрия более низкая. Таким образом, во вторично активном транспорте движение натрия всегда идет по градиенту концентрации, в то время как движение активно транспортируемого вещества на том же самом транспортном белке всегда осуществляется против градиента концентрации, т.е. перемещения проходят от более низкой до более высокой концентрации. Движение активно транспортируемого вещества при вторично активном транспорте может быть или в клетку (в том же самом направлении, как натрий), тогда этот процесс называется симпортом (рис. 10.23), или из клетки (против направления движения натрия), тогда это называется антипортом (рис. 10.24).

В различных органах молекулы и некоторые ионы движутся через мембрану благодаря натрийсвязанному вторично активному транспорту. Например, в большинстве клеток аминокислоты активно транспортируются в клетку симпортом с ионами натрия, повышая внутриклеточную концентрацию от 2 до 20 раз по сравнению с внеклеточным раствором.

Пример вторично активного транспорта ионов, который обеспечивается натрием, представлен на рис. 10.25. В дополнение к предварительно описанному первично активному транспорту кальция из цитозоля во вне-

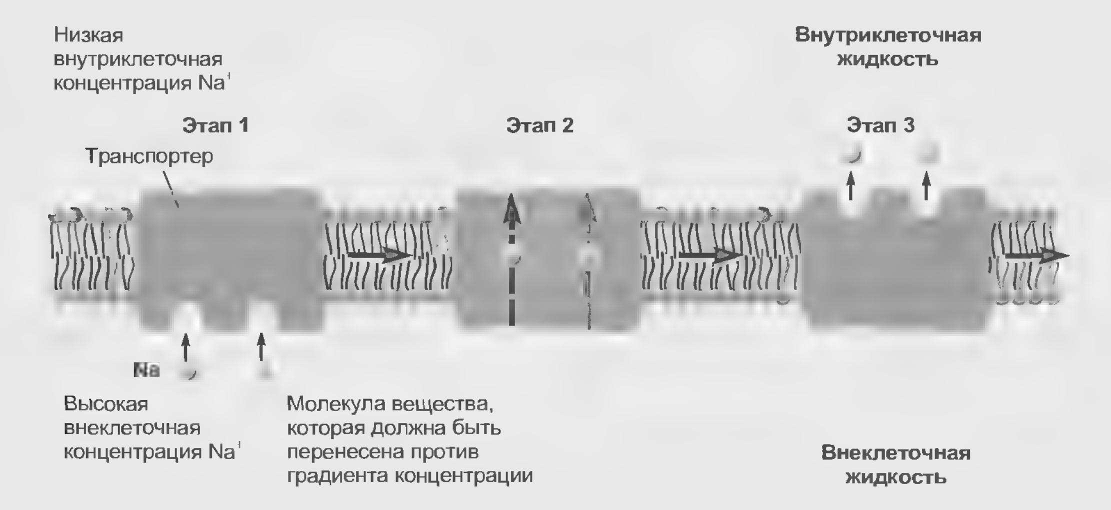


Рис. 10.22. Модель вторично активного транспорта. Связывание иона натрия с переносчиком вызывает аллостерические изменения в аффинности связывающего активного центра для переносимого вещества на одной стороне мембраны. Оно ведет к изменению конформации белка и выходу как связанного вещества, так и иона натрия на другой стороне мембраны



Рис. 10.23. Симпорт вещества в клетку. Ионы натрия идут в клетку по градиенту концентрации



Рис. 10.24. Антипорт вещества из клетки. Ионы натрия идут в клетку по градиенту концентрации



Рис. 10.25. Вторично активный транспорт ионов кальция во внешнюю среду. Ионы натрия идут в клетку по градиенту концентрации

клеточную жидкость и органеллы через Ca^{2+}-АТФазу во многих мембранах имеются также Na^+/Ca^{2+}-антипортеры (или Na^+/Ca^{2+}-обменники), которые используют движение ионов натрия в клетку по градиенту концентрации, чтобы выводить ионы кальция из клетки во внешнюю среду.

Резюме

1. Выделяют два механизма перемещения веществ через мембрану. Во-первых, посредством простой диффузии, т.е. без помощи специфического переносчика, и, во-вторых, при помощи специфических переносчиков, которые встроены в мембрану.

2. Диффузия веществ может осуществляться непосредственно через липидный бислой мембраны клетки, а диффузия ионов — только через ионные каналы мембраны. Отдельный вид диффузии — движение воды — называется осмосом.

3. При помощи специфических переносчиков осуществляется облегченная диффузия, первично и вторично активный транспорт.

4. При первично активном транспорте переносчик прямо использует энергию АТФ, а при вторично активном транспорте используется разница концентрации ионов относительно мембраны, на создание и поддержание которой была ранее затрачена энергия АТФ.

5. Ионные насосы, обеспечивающие первично активный транспорт, могут быть сгруппированы в три класса P, V и F. К классу P относятся Ca^{2+}-АТФаза и Na^{+}/K^{+}-АТФаза.

6. Вторично активный транспорт включает котранспорт и противотранспорт.

Вопросы для повторения

1. Нарисуйте схему всех путей проникновения веществ через мембрану. Какие это вещества?

2. В чем состоит закон Фика? Напишите уравнение, связывающее поток и градиент концентрации, т.е. математическую запись первого закона Фика.

3. Что такое скорость диффузии и чему она равна?

4. Как и какие вещества диффундируют через липидный бислой?

5. Что представляет собой канал, через который проходит вода?

6. Что такое осмотическая ячейка?

7. Что называется осмотическим давлением?

8. Расскажите о биологическом значении осмоса.

9. В чем разница между осмотическим и онкотическим давлениями?

10. Дайте определение аномальному осмосу.

11. Как переносится через мембрану вещество при помощи переносчика?

12. Опишите лигандрецепторное взаимодействие с помощью химического уравнения.

13. Что представляет собой облегченная диффузия?

14. Что такое первично активный транспорт?

15. Нарисуйте модель механизма работы Ca^{2+}-АТФазы.

16. Нарисуйте модель механизма работы Na^{+}/K^{+}-АТФазы.

17. Что представляет собой вторично активный транспорт?

18. Приведите пример антипорта в клетке и изобразите этот процесс схематически.

19. Приведите пример симпорта в клетке и изобразите этот процесс схематически.

11 ГЛАВА МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Каждая субъединица ионного канала представляет собой интегральный мембранный белок, содержащий трансмембранные сегменты, каждый из которых имеет α-спиральную конфигурацию в пределах мембраны. Несколько субъединиц формируют ионный канал. Выделяют две группы ионных каналов — потенциалуправляемые и рецепторуправляемые. К последней относятся две подгруппы — лигандуправляемые и механоуправляемые.

11.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИОННЫХ КАНАЛАХ

Как известно, искусственный липидный бислой, не содержащий белок, фактически непроницаем для ионов. Это указывает на то, что белковый компонент мембраны ответственен за проведение ионов.

Как обсуждалось в предыдущих главах, интегральные мембранные белки пронизывают липидный бислой. Некоторые из них формируют каналы, сквозь которые ионы могут диффундировать через мембраны. Одиночный белок может иметь конформацию, подобную пончику с отверстием в середине, являющимся каналом для движения иона. Чаще канал образован несколькими белковыми агрегатами, каждый из которых формирует подмодуль стенок канала (рис. 11.1).

Диаметры каналов очень маленькие. Они только несколько больше, чем диаметры ионов, которые через них проходят. Это предотвращает вход в них больших полярных органических молекул. Один из принципов классификации ионных каналов – по их **селективности**. По существу, все **ионные каналы селективны** для ионов, которые они пропускают. Эта селективность основана частично на диаметре канала и частично связана с заряженными и полярными поверхностями субъединиц белка, которые формируют стенки канала и электрически притягивают или отталкивают ионы. Ряд каналов, например, калиевые (K^+-каналы), позволяют проходить только ионам калия, другие се-

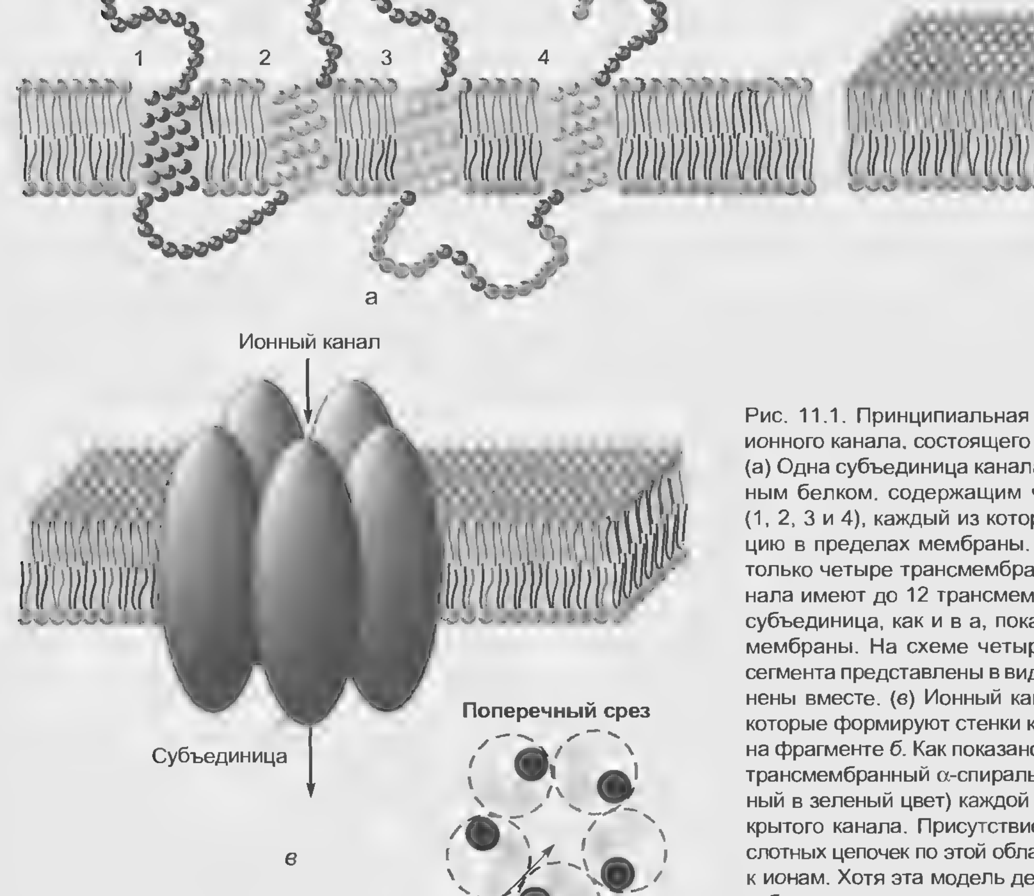


Рис. 11.1. Принципиальная модель молекулярной организации ионного канала, состоящего из пяти полипептидных субъединиц. (а) Одна субъединица канала построена интегральным мембранным белком, содержащим четыре трансмембранных сегмента (1, 2, 3 и 4), каждый из которых имеет α-спиральную конфигурацию в пределах мембраны. Хотя на этой модели представлено только четыре трансмембранных сегмента, некоторые белки канала имеют до 12 трансмембранных сегментов. (*б*) Та же самая субъединица, как и в а, показана в трех измерениях в пределах мембраны. На схеме четыре трансмембранные α-спиральные сегмента представлены в виде цилиндров и схематически объединены вместе. (*в*) Ионный канал, состоящий из пяти субъединиц, которые формируют стенки канала. Одна из субъединиц показана на фрагменте *б*. Как показано на схеме поперечного среза канала, трансмембранный α-спиральный сегмент (а, сегмент 2) (окрашенный в зеленый цвет) каждой субъединицы формирует стороны открытого канала. Присутствие ионизированных боковых аминокислотных цепочек по этой области определяет селективность канала к ионам. Хотя эта модель демонстрирует пять как бы идентичных субъединиц, много ионных каналов сформированы из соединения частей нескольких различных типов субъединиц полипептидов

лективны для ионов натрия (Na^+-каналы). Разумеется, существуют ионные каналы, проводящие и другие ионы. Тем не менее есть и **неселективные ионные каналы**. Это, например, каналы, которые проводят и ионы натрия, и ионы калия (Na^+/K^+-каналы).

Другой принцип классификации ионных каналов основан на принципе управления работой канала, т.е. механизме, на основе которого он может быть закрытым или открытым. Этот механизм в русском переводе вошел в литературу как механизм ворот канала (channel gating). Выделяют две группы ионных каналов – **потенциалуправляемые и рецепторуправляемые**. К последней относятся две подгруппы: **лигандуправляемые** и **механоуправляемые**.

Потенциалуправляемые ионные каналы открываются и закрываются в результате изменения мембранного потенциала клетки. Они имеют так называемые ворота, т.е. белковые структуры, которые могут открывать или закрывать канал внутри него. Отсюда и пошло название — **«механизм ворот канала»**. Лигандуправляемые ионные каналы меняют свою проводимость в результате конформационных изменений белка канала после его связывания со специфической молекулой -- лигандом. Наконец, механоуправляемые ионные каналы раскрываются или закрываются в результате изменения натяжения мембраны, переданного через цитоскелет, вследствие механического воздействия на клетку.

Таким образом, мембрана обладает широким набором каналов, например, применительно к ионам K^+: потенциалуправляемые K^+-каналы, лигандуправляемые K^+-каналы, механоуправляемые K^+-каналы. Более того, потенциалуправляемые K^+-каналы могут различаться по величине потенциала, которая изменяет их проводимость. Лигандуправляемые K^+-каналы различаются по химическому соединению — трансмиттеру или вторичному мессенджеру — который определяет их проводимость.

Хотя молекулярная организация и механизмы работы многих каналов не известны, остановимся на тех, которые точно определены и вошли не только в научную, но и учебную литературу.

11.2. ПОТЕНЦИАЛУПРАВЛЯЕМЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ

Характерной чертой потенциалуправляемых ионных каналов является их способность активироваться и инактивироваться под влиянием трансмембранного электрического поля. Потенциалуправляемый ионный канал состоит из **устья**, **селективного фильтра**, **активационных** и **инактивационных ворот**, состояние которых позволяет или не позволяет ионам проходить через канал, и, наконец, **сенсора напряжения**, управляющего работой ворот. Потенциалуправляемый канал может находиться в трех состояниях – покоя, активации и инактивации. Обычно эти каналы селективны для каждого сорта ионов.

11.2.1. Общие представления о потенциалуправляемых ионных каналах

К этой группе относятся ионные каналы с проводимостью для многих ионов и, прежде всего, потенциалуправляемые Na^+-, K^+- и Ca^{2+}-каналы. Хотя существует большое количество типов каждого из этих каналов, принципиальные схемы молекулярной организации для каждого из них определены. Эти схемы представлены на рис. 11.2.

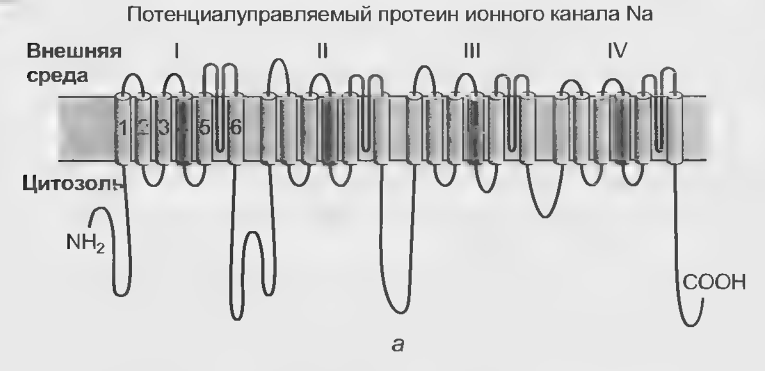
Пример пространственной молекулярной организации потенциалуправляемого Na^+-канала (представленной на основе рис. 11.2, *а* в трехмерном изображении) продемонстрирован на рис. 11.3.

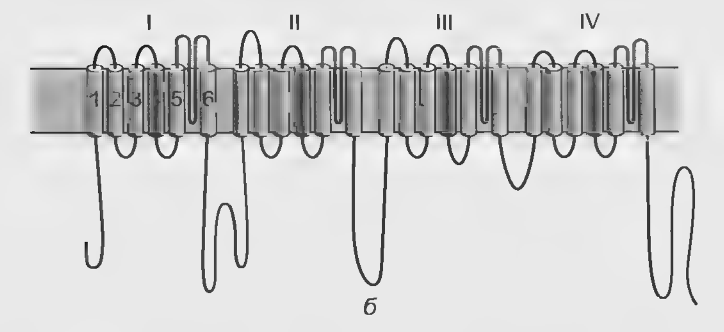
Рассмотрим структуру потенциалуправляемых ионных каналов на примере потенциалуправляемого Na^+-канала, гипотетическая модель которого представлена на рис. 11.4. Ионный канал включает в себя несколько важнейших структур и в том числе устье канала, обращенное в сторону, откуда в него поступает ион (в данном случае внешняя сторона мембраны), селективный фильтр, который оценивает сорт иона, активационные и инактивационные ворота, которые могут перекрывать канал для прохождения ионов, и, наконец, сенсор напряжения, который управляет работой, как минимум, инактивационных ворот. (Хотя для многих ионных каналов показано большее количество ворот канала, мы будем обсуждать их работу только с позиций активационных и инактивационных ворот.)

11.2.2. Активация и инактивация потенциалуправляемых каналов

Принцип работы потенциалуправляемого Na^+-канала показан на рис. 11.5. Он представлен как трансмембранный белок, находящийся в липидном бислое мембраны, но прикрепленный к другим мембранным белкам или элементам внутриклеточного цитоскелета. Когда канал открывается, формируется водная пора, проходящая через мембрану. Устье поры намного более широкое, чем размер иона, но сужается до величин атомных размеров только на небольшом участке, а именно в области селективного фильтра, где определяется природа иона. Гидрофильные аминокислоты формируют стенку поры, а гидрофобные аминокислоты связаны с липидом бислоем.

Механизм работы ворот канала относительно мало изучен. Одним из первых его попытался описать в 1971 г. Б. Хилле (B. Hille). Согласно его точке зрения, основанной на экспериментах А. Ходжкина и А. Хаксли и собственных работах, в ответ на действие электрического раздражителя, т.е. в ответ на изменение трансмембранного потенциала, происходит изменение конформации потенциалуправляемого канала. Эти конформационные изменения регулируются электрическим полем внутри мембраны, носят стохастический характер и протекают за время от 30 мкс до 10 мс. Важно, что для открытия и закрытия канала не тре-





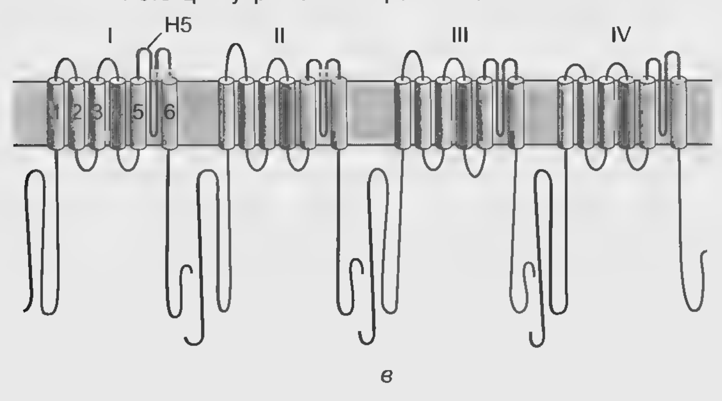


Рис. 11.2. Трансмембранные структуры трех потенциалуправляемых ионных каналов. Потенциалуправляемые белки Na^+-канала (*а*) содержат 1800—2000 аминокислот. Приблизительно 29 % остатков идентичны в последовательности потенциалуправляемым белкам Ca^{2+}-канала (*б*); другие 36 % остатков в обоих белках имеют одинаковые боковые цепочки. И Na^+-, и Ca^{2+}-белки канала имеют четыре гомологичных домена (обозначены римскими цифрами), каждый из которых, как полагают, содержит шесть α-спиралей (обозначены арабскими цифрами) и неспиральный домен H5 (обозначен синей линией), который представляет собой ионную пору. Одна α-спираль в каждом домене (номер 4, красная), по-видимому, функционирует как сенсор напряжения (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. 1992 Sinauer Associates Inc в модификации на основании работы Catteral W. A. 1988. *Structure and function of voltage-sensitive ion channels*. Science. 242:50—61)

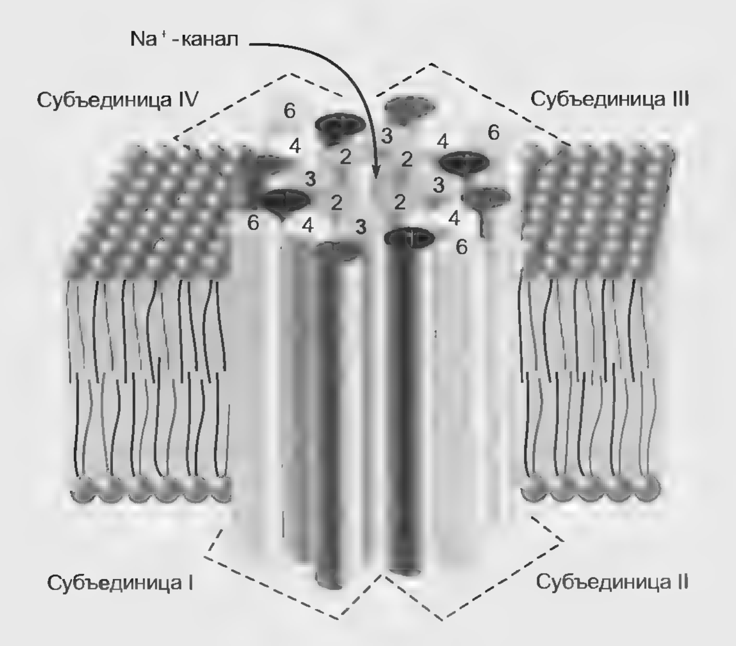


Рис. 11.3. Трехмерное изображение упаковки четырех субъединиц белков потенциалуправляемого Na^+-канала. Сам канал представлен полым цилиндрическим отверстием в центре упаковки (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*, Sinauer Associates Inc, 1992)

буются высокоэнергетические химические соединения. Каналы открываются при одних и закрываются при других трансмембранных потенциалах. Было предположено, что электрическое поле действует на сенсор напряжения, который определяет трансмембранный потенциал. Затем сенсор напряжения должен передать эту информацию на саму канальную молекулу для ее конформационного изменения и соответствующего изменения частоты открытия и закрытия канала. В 1992 г. Б. Хилле предположил, что изменения конформации происходят в результате общего перераспределения заряда в макромолекуле, образующей канал, и выражаются в виде открытия или закрытия ворот канала (см. рис. 11.5). Иначе говоря, возможность открытия и закрытия ворот канала контролируется сенсором напряжения. В случае потенциалуправляемых каналов сенсор должен включать много заряженных групп, которые двигаются электрическим полем. Необходимо заметить, что работа сенсора напряжения и ворот канала, показанная на рис. 11.5, представляет собой рабочую гипотезу Б. Хилле на основании электрофизиологического изучения проводимости канала.

В 2002 г. К. М. Армстронг (C. M. Armstrong) и Ф. Безанилла (F. Bezanilla) с позиций данных о молекулярной организации потенциалуправляемых каналов (см. рис. 11.2 и 11.3) выдвинули гипотезу о том, как сенсор напряжения может чувствовать трансмембранный потенциал. Этот потенциал может быть каким-то образом измерен электрически заряженными участками сенсо-

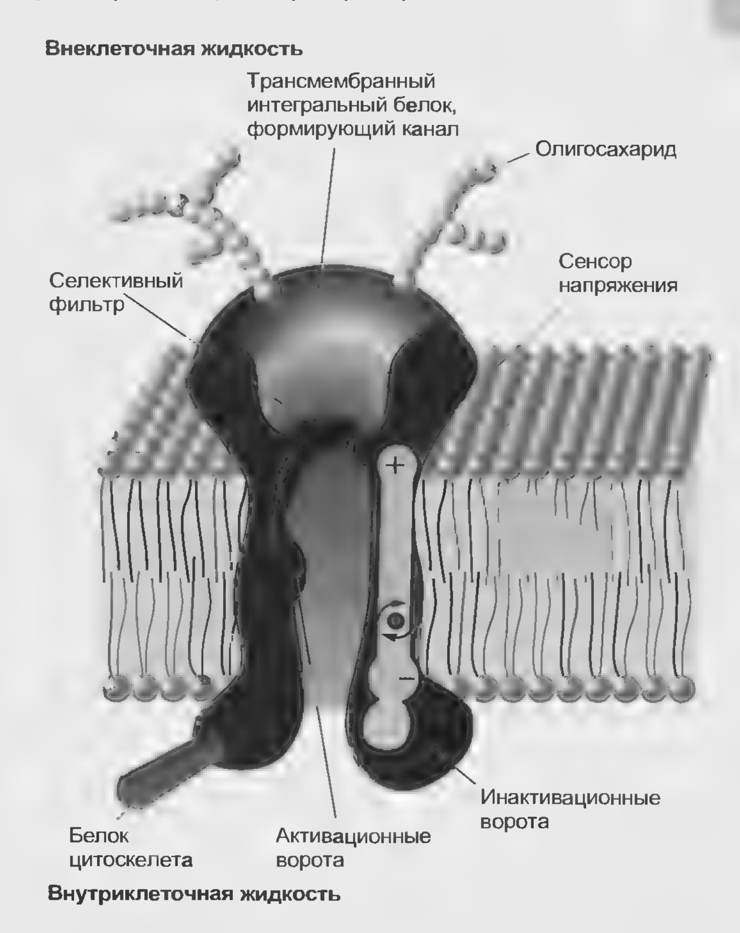


Рис. 11.4. Гипотетическая модель потенциалуправляемого Na^+-канала

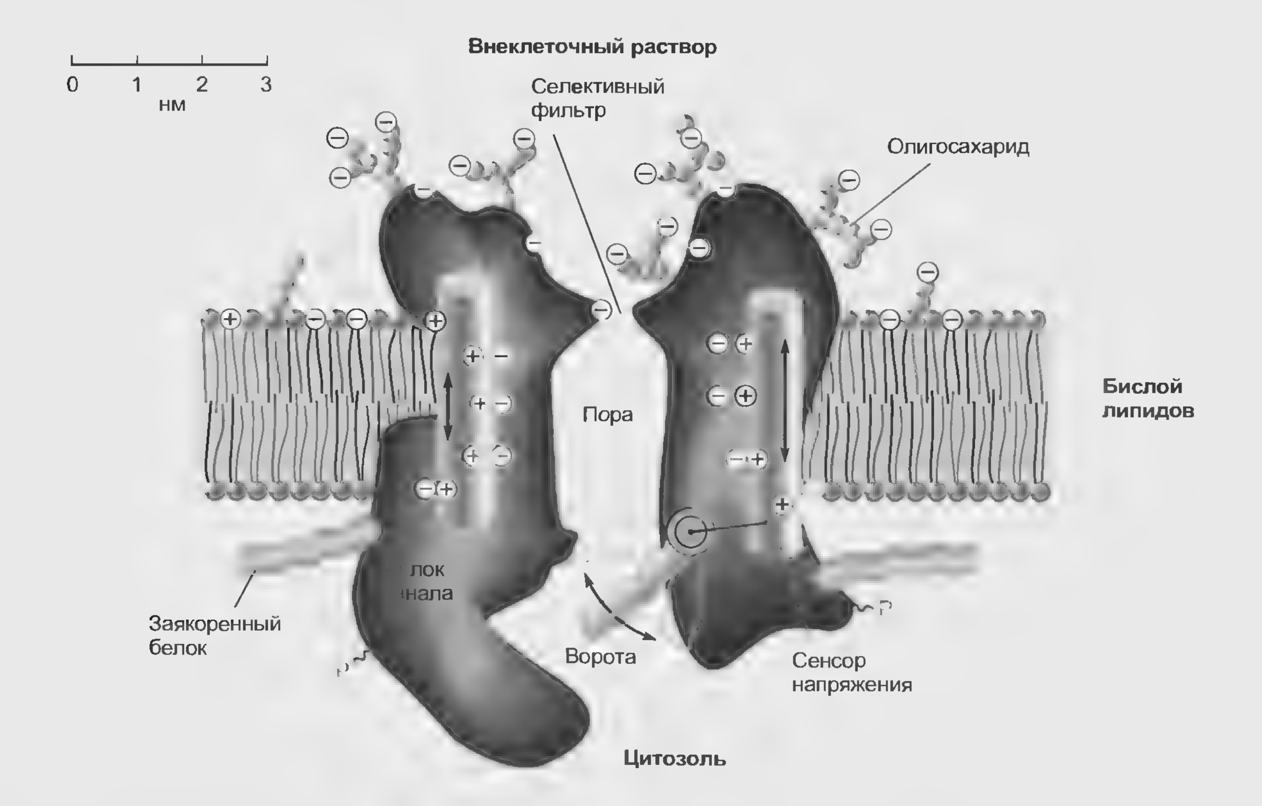


Рис. 11.5. Потенциалуправляемый Na^+-канал. Канал выведен как трансмембранная макромолекула с отверстием, проходящим насквозь через центр. Функциональные области ионного канала — селективный фильтр, ворота и сенсор напряжения — определены на основе электрофизиологических экспериментов (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. Sinauer Associates Inc, 1992)

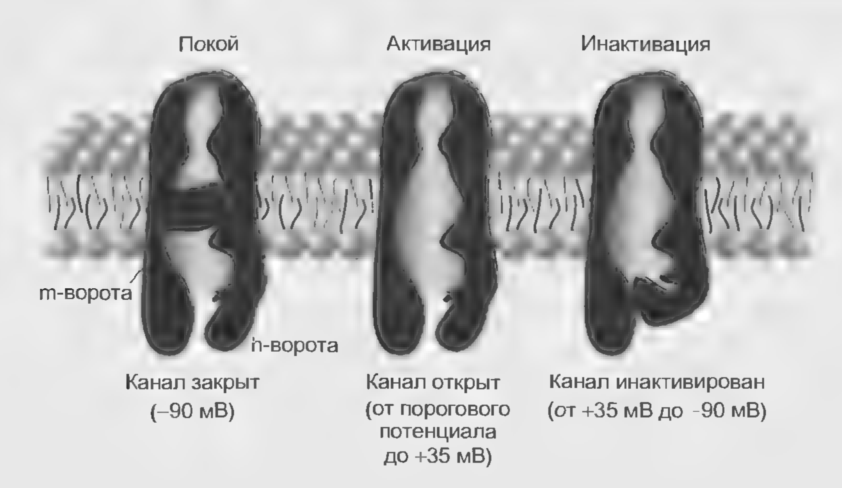


Рис. 11.6. Модель работы потенциалуправляемого Na^+-канала, имеющего активационные (или m) и инактивационные (или h) ворота В состоянии покоя канал закрыт, так как закрыты активационные ворота. Смещение мембранного потенциала в положительную область (до порогового) вызывает открытие активационных ворот. При достижении максимального для конкретной клетки потенциала канал инактивируется, т. е. инактивационные ворота закрываются

ра напряжения или ориентацией электрических диполей. Еще один возможный механизм измерения мембранного потенциала сенсором напряжения можно представить себе как результат реориентации диполей или зарядов внутри мембранного электрического поля, которое будет осуществлять конформационные изменения в канальной молекуле, что, в свою очередь, приведет к открытию или закрытию канала.

Рассматривая канал с позиций наличия только двух — активационных и инактивационных ворот, можно представить следующую последовательность событий. В результате изменения конформации канальной молекулы сначала смещаются активационные ворота, и это переводит канал из состояния покоя в состояние активации. В этом состоянии через канал проходят ионы (например, натрия). Следующее за этим изменение трансмембранного потенциала приводит к закрытию инактивационных ворот. Это переводит канал из активированного состояния в инактивированное состояние.

Когда канал открывается, ионный поток сразу появляется, а когда закрывается, поток ионов также сразу прекращается. На уровне одиночного канала воротные переходы стохастические; они могут быть описаны только в терминах вероятностей.

Потенциалуправляемый Na^+-канал может находиться в трех состояниях — **состоянии покоя**, **активации** и **инактивации**, которые представлены в виде модели на рис. 11.6 и в виде схемы на рис. 11.7.

Характерной чертой Ca^{2+}-каналов также является их способность активироваться только под влиянием трансмембранного электрического поля. Иначе говоря, эти каналы потенциалуправляемые. При высоком уровне мембранного потенциала, т.е. в состоянии покоя, эти каналы закрыты и поток ионов Ca^{2+} отсутствует. Сходной является работа и потенциалуправляемых K^+-каналов.

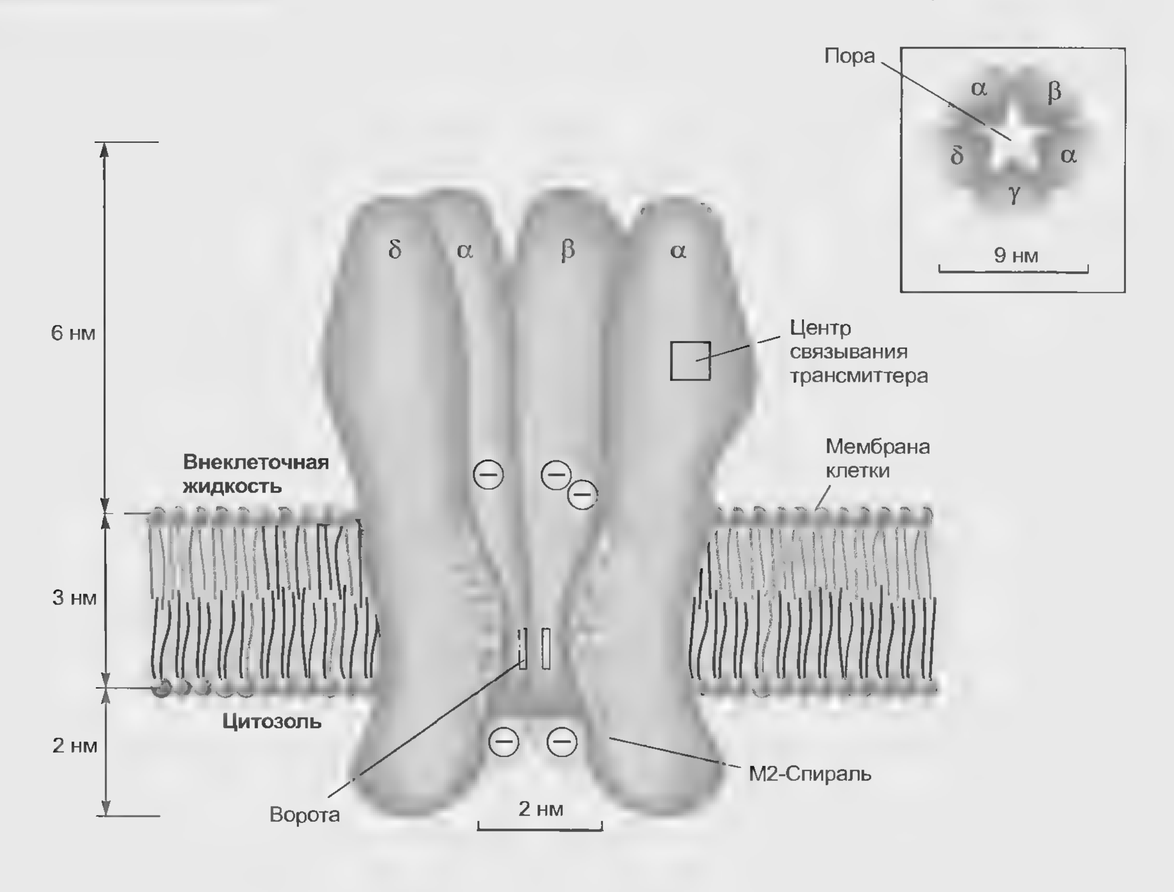
11.3. ЛИГАНДУПРАВЛЯЕМЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ

Лигандуправляемые ионные каналы совмещены с рецептором для того или иного фармакохимического соединения. Этот тип каналов может находиться в двух состояниях — открытом или закрытом. При связывании рецептора ионного канала с лигандом обратимо меняется конформация ионного канала и он открывается. Разрушение или отсоединение лиганда ведет к закрытию ионного канала.

Детально о лигандуправляемых ионных каналах будет рассказано в гл. 21, посвященной химическому синапсу. Здесь мы затронем только часть этого вопро-



Рис. 11.7. Упрощенная схема работы потенциалуправляемого Na^+-канала, имеющего активационные и инактивационные ворота



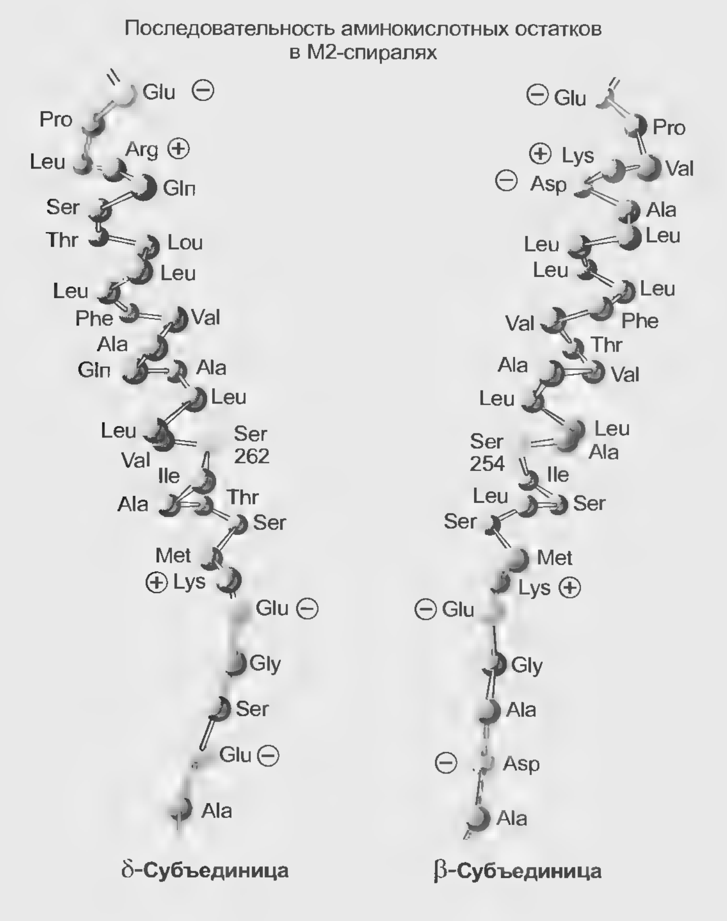


Рис. 11.8. Предполагаемая структура никотинового ацетилхолинового рецептора. (а) Схематическая модель рецептора, на которой изображены четыре из пяти различных полипептидов, имеет состав $\alpha_2\beta\gamma\delta$; для ясности формы субъединица γ не показана. Эта модель основана на данных аминокислотной последовательности. Бо́льшая часть массы белка выходит за внешнюю поверхность плазматической мембраны. Каждая α-субъединица содержит связывающий центр для ацетилхолина и бо́льшая часть массы рецептора состоит из β-слоев. М2 α-спираль в каждой субъединице — часть облицовки ионного канала. Ворота, которые открываются при связывании ацетилхолина с центром связывания трансмиттера, лежат в пределах поры. Модель поперечного среза рецептора показывает расположение субъединиц вокруг центральный поры. В ее самой узкой части (в мембране) ионный канал имеет диаметр приблизительно 0,65—0,80 нм. (*б*) Аминокислотные последовательности М2-спирали в β и δ-субъединицах. Отрицательно заряженные глутамат и аспартат, выделенные синим цветом, присутствуют в обоих концах М2-спиралей с обеих сторон поры. Они предотвращают вход анионов и содействуют связыванию ионов Na^+ и K^+ в канале (по *Molecular cell biology* (3d ed.) ed. Lodish H., Baltimore D. Berk A., Zipursky S. L., Matsudaira P. Darnell J. 1995, Freeman and Company, N.Y.)

са, связанную с молекулярной организацией каналов этого типа.

Наиболее изучен лигандуправляемый ионный канал для ацетилхолина (ACh), пример которого мы и рассмотрим. Эта структура состоит из пяти субъединиц, которые вместе с рецептором к ACh образуют канал, пронизывающий клеточную мембрану (рис. 11.8). ACh-канал может находиться в двух состояниях — открытом или закрытом. В основном каналы этого типа закрыты, однако в открытом состоянии они проницаемы для ионов. Если две молекулы ACh связываются со структурой лигандуправляемого ACh-канала, это приводит к сдвигу заряда внутри макромолекулы и вследствие этого к изменению ее конформации. Центральная часть канала расширяется, и его внутренний диаметр становится приблизительно равным 0,65 нм. Благодаря этому центральный канал становится проходимым для катионов. Однако для анионов канал не проходим из-за отрицательных зарядов на внутренних стенках.

11.4. МЕХАНОУПРАВЛЯЕМЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ

Механоуправляемый, или **механосенситивный, ионный канал** — это канал, у которого изменение проводимости является ответом на механическую деформацию мембраны. Механическая энергия передается на канал либо за счет изменения **натяжения липидного бислоя**, либо через **цитоскелет клетки**. Выделяют каналы, активируемые и инактивируемые растяжением клетки. Также обнаружены каналы, реагирующие на сжатие клетки.

Вопросы, связанные с механоуправляемыми ионными каналами, мы рассматриваем достаточно детально, поскольку информацию по этой новейшей проблеме можно найти только в зарубежных научных и учебных изданиях.

В этой связи необходимо очертить определенные терминологические проблемы, связанные с механоуправляемыми каналами. Этот тип каналов является, по существу, частным случаем рецепторуправляемого, а именно механоуправляемым ионным каналом. В действительности так бы и следовало называть эти каналы. Однако исторически сложилось, что во всей имеющейся литературе механоуправляемый ионный канал называется механосенситивным. Поэтому далее будет использован именно этот термин в аббревиатуре МСК, что подразумевает механоуправляемый ионный канал.

11.4.1. Общие представления о механосенситивности и механосенситивном ионном канале

Механосенситивность представляет собой универсальное свойство практически всех клеток. Однако принцип передачи и преобразования механического натяжения в ответную реакцию клетки до сих пор не ясен. Преобразование механического сигнала в клетке, по-видимому, должно реализовываться: 1) через цитоскелет и его механо-химические компоненты, такие как актин и тубулин; 2) клеточные поверхностные протеины, такие как интегрины; 3) механосенситивные ионные каналы (МСК). Из всех перечисленных структур, обеспечивающих механическую передачу в клетке, МСК наиболее просты в изучении, поскольку они быстро отвечают на механическое воздействие и этот ответ легко обнаружить. Наиболее важная информация относительно свойств МСК вначале была получена не от специальных механосенситивных клеток, а при изучении клеток, чья основная функция не связана с механочувствительностью. Это объясняется тем, что передача механического натяжения в клетке тесно связана со структурными компонентами мембраны, натяжение которой они чувствуют, а получить изолированные клетки с неповрежденной мембраной достаточно сложно.

Механосенситивные каналы отвечают на механический стресс мембраны изменением вероятности открытия канала. Они существуют в слуховых клетках, механорецепторах, мышечных веретенах, сосудистом эндотелии и нейросенсорной ткани, где их физиологическая функция достаточно понятна. Однако менее понятно, почему электроневозбудимые клетки, такие как клетки крови и эпителиальные клетки, нуждаются в каналах, которые отвечают на механические стимулы. По-видимому, это связано с тем, что все клетки должны сталкиваться с проблемой регуляции объема и электролитного гомеостаза. Регуляция клеточного роста также требует специфической механопередающей системы, которая определяет физические изменения клеточных размеров и формы. Таким образом, нельзя исключить, что нерегулируемый рост, характерный для раковых клеток, связан с поломкой такой механопередающей системы.

Определение канала как механосенситивного — эмпирическое и означает изменение вероятности открытия канала в ответ на механическую деформацию мембраны. Механочувствительность определяется каналами, активирующимися при растяжении клетки — **stretch-activated channels (SAC)** или инактивирующимися при растяжении клетки — **stretch-inactivated channels (SIC)**. Некоторые МСК, по-видимому, включаются, когда сила давления ориентирована по направлению к ядру клетки. Это свойство найдено у глиальных клеток, гладкомышечных клеток и эндотелиальных клеток. Такие разные принципы механической чувствительности предполагают, что не все МСК принадлежат к единой гомологичной семье каналов. Определено, что изменение их проницаемости происходит в ответ на **натяжение** (tension) **мембраны**, которое «чувствует» канал или окружающие его липиды или связанный с ним цитоскелет мембраны.

11.4.2. Механосенситивный канал

У МСК изменение проводимости является ответом на деформацию мембраны клетки. Прежде всего, необходимо обсудить, что подразумевается под этим от-

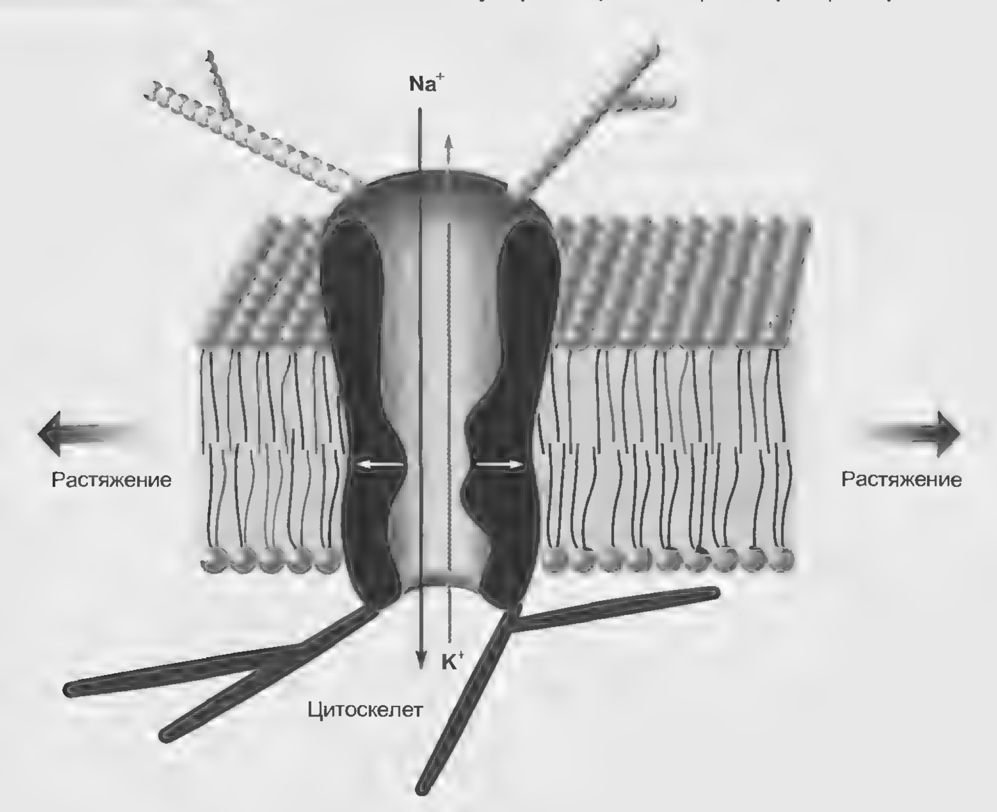


Рис. 11.9. Модель МСК в окружении мембраны клетки (показана на основании данных, представленных в работах: Sachs F. 1986. Biophysics of mechanoreception. *Membrane Biochemistry*. 6(2):173—195; Sachs F. 1990. Stretch-sensitive ion channels. *Neurosei*. 2:49—57; Saches F. 1992. Stretch-activated ion channels: An update. In: *Sensory Transduction*. D. Corey, editor. N.Y.: Rockefeller Univ. Press. pp. 242—260; Saches F., Morris C.E. 1998. Mechanosensitive ion channels in nonspecialized cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol*. 132:1—77)

ветом. В настоящее время постулируется, что МСК это ионный канал, который «узнает» механическую деформацию и воспринимает ее как полноценный физиологический сигнал. Модель МСК представлена на рис. 11.9.

Несмотря на значительное различие в ионной селективности и чувствительности к механическому воздействию, есть большое число свойств, общих для различных классов МСК. Всегда, когда мы говорим об изменении поведения МСК, необходимо иметь в виду, что канал может быть только в двух состояниях – открытом или закрытом. Так, у всех изучаемых SAC механические стимулы вызывают увеличение вероятности открытия канала. Механический стимул не вызывает изменений проводимости и ионной селективности единичного канала. Отсутствие изменений в селективности и проводимости в условиях механического воздействия на клетку подтверждает представление о том, что именно растяжение мембраны открывает каналы.

В основе активации каналов растяжением лежит мембранный или мембранно-цитоскелетный механизм. По-видимому, растяжение не вовлекает цитозольные вторичные мессенджеры. Принципиальные доказательства этого следуют из данных о том, что МСК могут регистрироваться при растяжении фрагмента мембраны, вырезанной по специальной методике из клетки. Тем не менее, с одной стороны, различное количество нитей цитоскелета остается даже в вырезанном фрагменте реальной клеточной мембраны. Через эти нити цитоскелета на канал может передаваться растяжение и, следовательно, увеличивать вероятность открытия МСК. С другой стороны, встраивание МСК, обнаруженных у бактерий, в искусственные липосомы демонстрирует, что натяжение мембраны может передаваться к каналу прямо через липидный бислой.

В большом количестве работ по изучению механосенситивности клеток показано, что практически все они так или иначе реагируют на механический стимул изменением проводимости мембраны. Однако у большинства клеток механическая стимуляция вызывала только небольшие изменения проводимости. Например, незначительные изменения проводимости были зарегистрированы у NMDA-канала, который будет обсуждаться в следующих разделах. Таким образом, под действием механического фактора происходит модуляция проницаемости многих ионных каналов, но эти каналы не имеют ничего общего с МСК. Поэтому чтобы описать такие каналы, используют термин «слабая механосенситивность». Действительно, МСК меняют вероятность своего открытия только в зависимости от приложенного механического стресса.

11.4.3. Активация механосенситивных каналов

Главное свойство МСК заключается в том, что его пространственная организация меняется в течение процесса перехода от закрытого к открытому состоянию.



Рис. 11.10. Модель аллостерического воротного механизма для SIC и SAC. В каждом случае больший диаметр конформации канального белка должен быть более устойчивым с увеличением натяжения мембраны в плоскости. Проводимость уже открытого канала не изменяется с увеличением натяжения. Обе эти конформации возникают с некоторой вероятностью при всех значениях натяжения мембраны, которое определяет растяжение периметра канала и предпочтение им той или другой конформации (по Sachs F., Morris C.E. 1998. Mechanosensitive ion channels in nonspecialized cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 132:1—77)

Если вероятность открытого состояния канала больше, чем закрытого, то это канал — SAC, а если наоборот SIC. При приложении определенной силы у SAC открытое состояние предпочтительнее, чем закрытое, как более энергетически низкое.

У эукариотов силы, по-видимому, передаются к каналам как посредством цитоскелета, так и при помощи липидов мембраны. Функциональный эквивалент модели на рис. 11.10 демонстрируется на рис. 11.11 с дополнением в виде цитоскелета. Хотя на рис. 11.11 представлен канал, который растягивают в одном направлении, в действительности он может быть растянут в нескольких направлениях из-за распределения сил на реальной клеточной мембране.

Поскольку пока отсутствуют данные о структуре этих каналов, МСК должны быть определены по фенотипическому принципу на основе того, как они отвечают на то или иное механическое воздействие. При этом необходимо учитывать метод механического воздействия.

11.4.4. Силы, вовлеченные в изменение состояния МСК

Чтобы понять работу МСК, необходимо представить все силы, вовлеченные в изменение состояния этих каналов, и принципы возникновения этих сил при том или ином механическом воздействии на мембрану.

В попытке определить величину оцениваемых сил, вовлеченных в изменение состояния МСК (Sachs F., Morris C.F., 1998), возможно описывать среднюю силу F, действующую на канал, умножая его периметр на натяжение мембраны (T). Типичное натяжение мембраны в 1 дин/см, необходимое для достижения полуактивации МСК диаметром 5 нм, требует среднюю силу $F = 2\pi rT = 15{,}7$ пН.

Достаточно трудно измерить силы, которые активируют МСК в клеточных мембранах, так как мембраны состоят из параллельных и перекрещивающихся компонентов, включающих внеклеточный матрикс, липидный бислой и цитоскелет. Эксперименты, выполненные на везикулах, показывают, что МСК может быть полуактивирован при среднем натяжении мембраны в пределах 1 дин/см. Однако некоторые МСК, типа недавно клонированного бактериального МСК — MscL, могут требовать намного большего значения.

Поскольку относительно недавно некоторые МСК были встроены в липидный бислой, появилась возможность более точной оценки зависимости их активации в этих системах от величины натяжения мембраны, но это еще не сделано. Принципиальная демонстрация закрытого/открытого перехода МСК в липидном бислое представлена на рис. 11.12. Натяжение мембраны приводит к изменению конформации канала.

Необходимо отметить также, что у эукариотных клеток механическое натяжение распространяется не только в плоскости мембраны, поскольку и цитоскелет, и, возможно, непосредственно сами каналы могут направлять силы и перпендикулярно к мембранной поверхности.

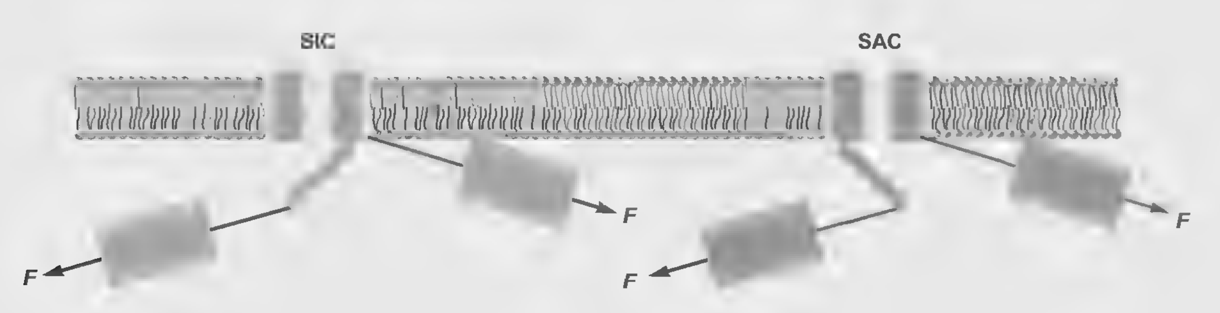


Рис. 11.11. Модель двух типов МСК (SIC и SAC), в которых сила передается на ворота канала через цитоскелет, а не через липиды. F — сила, передающаяся к воротам канала элементами присоединенного цитоскелета и определяющаяся эластичностью этих элементов (цитоскелетом и воротами канала). Ворота канала должны рассматриваться как бистабильные элементы, которые могут быть открытыми или закрытыми и «скачущими» между этими двумя состояниями с вероятностью, определяемой величиной силы F (по Sachs F., Morris C.E. 1998. Mechanosensitive ion channels in nonspecialized cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 132:1—77)

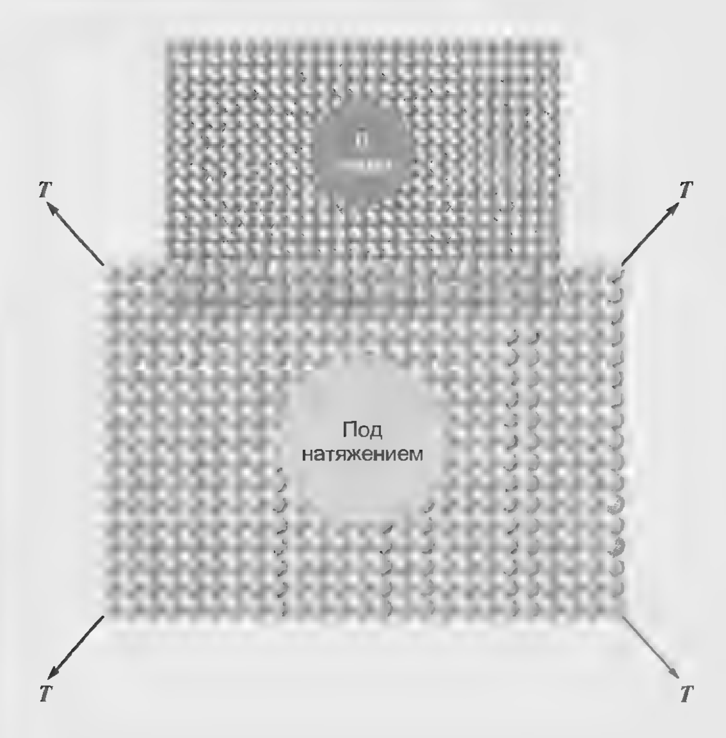


Рис. 11.12. SAC в липидном бислое в отсутствие натяжения (мембрана выделена темно-коричневым цветом) и под действием натяжения (мембрана выделена светло-коричневым цветом) мембраны (T). Открытый канал больше, чем закрытый настолько, чтобы при натяжении величина работы, выполненной на канале при его переходе от закрытого в открытое состояние, равнялась $T\Delta A$ (A — исходная площадь). ΔA в этом случае равно $8p(r_o^2 - r_s^2)$, где r_o — радиус открытого канала; r_s — радиус закрытого канала. При натяжении бислойная решетка (темно-коричневые головки) расширяется (светло-коричневые головки) и представлена в увеличенном виде для лучшего понимания. Расширение области липидного слоя обычно более 3 % (по Sachs F., Morris C. E. 1998. Mechanosensitive ion channels in nonspecialized cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 132:1—77)

11.4.5. Мембрана как бислой, в который встроены МСК

Свойства бислоя

Чтобы определить основные элементы, определяющие реакцию мембраны на механическое воздействие, необходимо обсудить механические свойства липидного бислоя. Липидный бислой — это двумерная жидкость, характеризующаяся с точки зрения механики тремя свойствами: 1) сопротивлением увеличению площади бислоя; 2) сопротивлением изгибу; 3) сопротивлением изменению состояния данной области.

Первое свойство – сопротивление увеличению площади бислоя, или сопротивление растяжению, характеризуется константой эластичности K_A. Она определена формулой

$$T = K_A(\Delta A / A),$$

где A – исходная площадь; ΔA — увеличение площади при натяжении мембраны T. Бислой имеет относительно высокое сопротивление растяжению (K_A = = 100—1000 дин/см) и возможность расширения его площади равна 3—5 %.

Второе свойство – сопротивление изгибу. Бислой изгибается легко, если натяжение невелико. Из-за низкой жесткости изгиба недеформированная мембрана под влиянием тепловой энергии колеблется в направлении, перпендикулярном по отношению к своей плоскости. Колебания присутствуют всегда, их амплитуда уменьшается при средней величине натяжения.

Третье свойство бислоя – сопротивление изменению состояния растягиваемой области. Поскольку бислой — жидкость, этот параметр равен нулю при равновесии, но из-за текучести мембраны вклад соответствующей вязкости может быть существенным.

Активация МСК при натяжении мембраны

Существует много моделей, в которых анализируют вероятность открытия МСК (P_o) в зависимости от величины натяжения мембраны. Эти модели воротного механизма МСК базируются на законе Гука для эластических элементов мембраны. Результаты показывают, что свободная энергия ворот канала зависит от площади мембраны при приложенном натяжении. Анализ результатов выявил сигмоидальную зависимость, представленную следующим уравнением:

$$P_o = \frac{P_{max}}{1 + K \cdot \exp[-\theta T^2]}, \qquad (11.1)$$

где K — независимая от давления константа; θ — чувствительность мембраны к растяжению; T – приложенное к мембране натяжение.

При любом подходе к моделированию работы МСК при натяжении мембраны в наиболее простом виде каналы представляют собой структуры, которые могут находиться в двух состояниях — открытом и закрытом. Канал без задержки открывается приложением силы. Активация канала подразумевает, что энергия, которая поступает после приложения силы, превышает высоту энергетического барьера, отделяющего закрытое состояние от открытого.

Вероятность нахождения канала в открытом состоянии определяется приложенной силой, потому что положение энергетических уровней, соответствующее закрытым и открытым состояниям, зависит от приложенной силы. Работа, произведенная над областью сенсора канала при натяжении мембраны, была бы порядка $T\Delta A$, где ΔA – различие в площади между закрытым и открытым состояниями канала. Эта модель исследует конкретно канал, активируемый растяжением, — SAC.

Физические модели механизма ворот МСК

Возвращаясь к проблеме физического моделирования МСК, представьте себе цилиндрический канал диаметром 5 нм и приложенное натяжение, равное 1 пН/нм (1 дин/см). Если радиус канала увеличивается после открытия на Δr, то сделанная работа равна натяжению, умноженному на изменение площади, – $T \cdot 2\pi r \cdot \Delta r$. Если радиус канала увеличивается на Δr = 0,26 нм, то это най-

более малое изменение в относительных размерах при измерениях на молекулярных сенсорах. Эти расчеты основаны на условии, что воротные перемещения состояния канала вовлекали целую молекулу (как отражено на рис. 11.10).

Существует много возможных моделей для объяснения того, как МСК активируются натяжением мембраны. Самой простой моделью является упомянутая выше, в которой канал рассматривается как цилиндр, встроенный в гомогенную липидную мембрану, для которого открытые и закрытые состояния имеют различные площади (см. рис. 11.12). Такая модель соответствует работе встроенного в липидный бислой МСК (MscL-канала, клонированного из Escherichia coli).

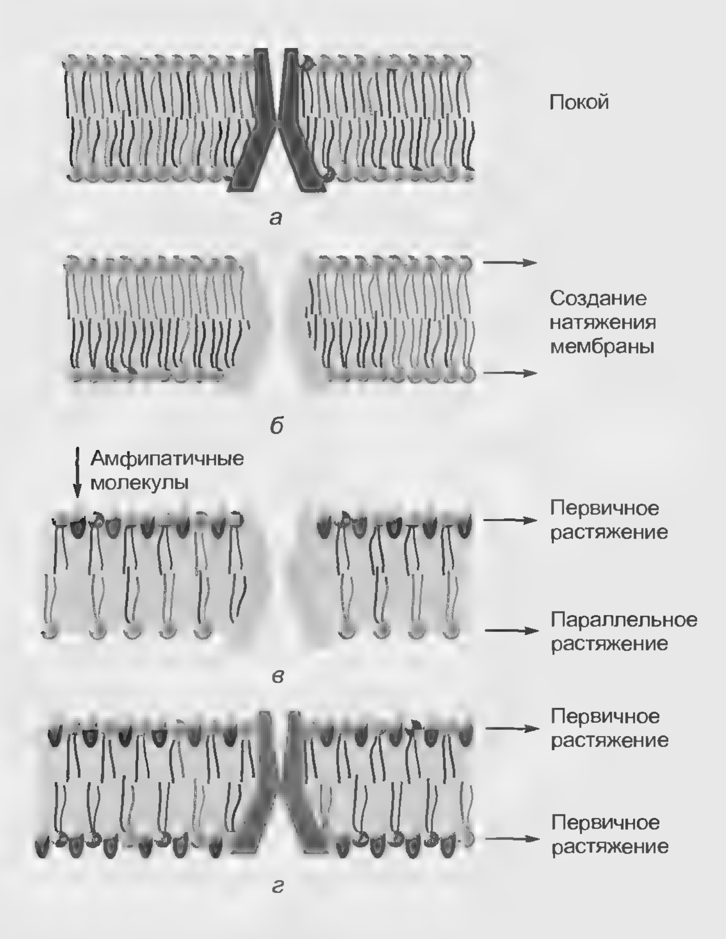


Рис. 11.13. МСК в бислоях под влиянием созданного в них натяжения и при введении амфипатичных соединений. (а) Мембрана и канал в покое. (б) Мембрана находится под натяжением (вызванным давлением), которое тянет молекулы липида обособленно, что приводит к открытию канала. (в) Амфипатичные молекулы, добавленные в верхний монослой. Это приводит первично к эффекту расширения верхнего монослоя. Однако поскольку число молекул липида в каждом слое принято постоянным, расширение верхнего монослоя растягивает нижний, увеличивая натяжение последнего. Верхний монослой не испытывает натяжения, потому что амфипатичные молекулы осуществляют лишь разделение липидов. Натяжение между молекулами липида в нижнем монослое растягивает канал, активируя ворота. (г) Если амфипатичные молекулы встроены в оба монослоя, то увеличения натяжения нет и каналы остаются закрытыми (по Sachs F., Morris C.E. 1998. Mechanosensitive ion channels in nonspecialized cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 132:1—77)

Бислой как два монослоя

Реальная мембрана представляет собой липидный бислой, поэтому изучение процессов активации МСК, в которых мембрана рассматривается как два монослоя, были крайне важны. Оказалось, что липидрастворимые амфипатичные соединения активируют МСК посредством изменения кривизны бислоя. Было показано, что амфипатичные вещества входят во внутренний или наружный слои липидного бислоя. Это может изменить состояние одного монослоя относительно другого и вызвать изменение взаимодействия молекул в бислое, которое передаст натяжение к механосенситивным рецепторам, канальным белкам или цитоскелету. В этом случае гидрофобные катионы должны внедряться в до определенной степени отрицательно заряженный внутренний слой, вызывая соответствующее связывание. По-видимому, гидрофобные анионы должны внедряться в менее отрицательно заряженный наружный слой, изменяя его. Эта бислойная модель мембраны является важной в оценке передачи натяжения мембраны для изменения вероятности открытия канала.

С целью модификации липидной структуры бислоя и ворот МСК-MscL-канала, клонированного из Escherichia coli (рис. 11.13, *а*), исходно создавали натяжение мембраны, что приводило к открытию MscL-канала (рис. 11.13, *б*). После возвращения натяжения мембраны в исходное состояние аппліцировали поверхностно-активные амфипатичные вещества. Эксперименты показали, что МСК активировались независимо от того, в которую сторону бислоя встраивали амфипатичные соединения (например, во внешнюю сторону, рис. 11.13, *в*). В то же время, когда эти вещества были встроены в обе стороны бислоя, деятельность МСК возвращалась к исходному уровню (рис. 11.13, *г*). Подобные данные сообщались и для других МСК.

Эти эффекты были смоделированы при рассмотрении бислоя как двух монослоев, каждый из которых мог иметь различную величину натяжения, с неким суммарным натяжением. Введение амфипатичных молекул во внешний монослой заставило его расширяться (см. рис. 11.13, *в*). Если внешние и внутренние монослои ограничены в числе доступных липидов, то расширение внешнего слоя будет растягивать внутренний монослой и таким образом активировать канал. Аналогия для этого сопряженного эффекта заключается в растяжении пары эластичных лент (монослоев), а затем в растяжении (амфипатичными соединениями) одной из них. Нагрузка была бы передана к более короткой ленте, увеличивая ее натяжение.

Когда оба монослоя содержали равные количества амфипатичных соединений, площадь мембраны увеличилась одинаково в обеих половинах без увеличения натяжения в любом монослое, и канал не был активирован (см. рис. 11.13, *г*).

Таким образом, МСК активируются приложением натяжения к любому монослою.

Характеристика бислоя как двух динамических монослоев была недавно продемонстрирована и имеет

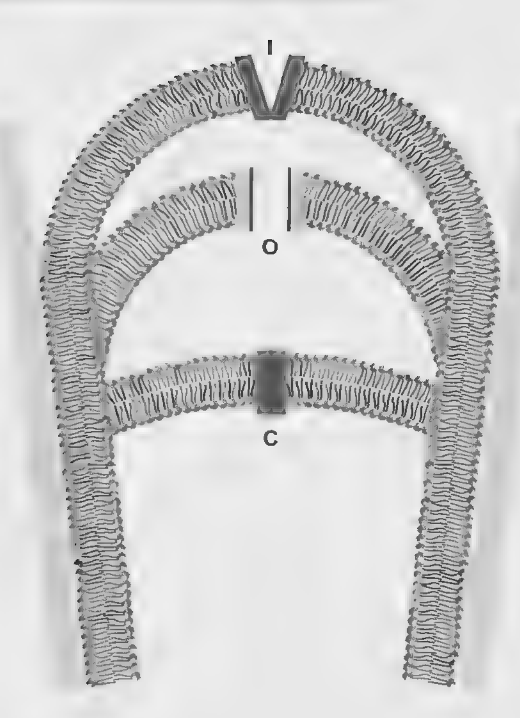


Рис. 11.14. Изучение поведения липидного бислоя в микропипетке, стенки которой показаны голубым цветом. Изменение давления в пипетке меняет натяжение липидного бислоя. Показан эффект скольжения монослоя в бислоях и свойства МСК. В покое мембрана не находится под большим натяжением, она относительно плотная. МСК закрыт (С). Приложение негативного давления в пипетку тянет мембрану вверх и растягивает против прикрепления к стенам пипетки. Так как внешние и внутренние монослои соединены вязкостно, оба они растягиваются, вызывая открытие МСК (О). Со временем внутренний слой возвращается к нормальной плотности, снимая ее натяжение, и МСК инактивируется (I) (по Sachs F., Morris C.E. 1998. Mechanosensitive ion channels in nonspecialized cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 132:1—77)

отношение к динамическим свойствам МСК. Если кончик стеклянной микропипетки затянут липидным бислоем, как это показано на рис. 11.14, то только внешний монослой находится в контакте с пипеткой. Однако натяжение, вызванное внезапным изменением давления, растягивает внешний слой, но из-за вязкого сцепления между внешними и внутренними монослоями внутренний также растянут.

Однако при избытке липидов жидкий внутренний монослой расслабится со временем, теряя все натяжение, которое имеет внешний монослой. Демонстрация этого представлена на рис. 11.14. Вязкое расслабление бислоя при механическом натяжении может считаться «адаптацией» или инактивацией, замеченной у MscL-канала в липидном бислое.

11.4.6. Молекулярно-биологический подход к изучению МСК

В настоящее время имеется очень мало информации о структуре МСК. Клонирование МСК, как и других каналов, начато относительно недавно. Удалось клонировать несколько различных каналов. Это MscL-канал Escherichia coli, катионнеселективный NMDA-канал, активируемый глютаматом, Ca^{2+}-активируемый K^+-канал гладкомышечных клеток и регулируемый G-белком K^+-канал аномального выпрямления — GIRK.

Из них только один истинный МСК — MscL — был клонирован из Escherichia coli. Маленькая пептидная единица (15 кДа), кодированная геном, формирует полимеры из 136 аминокислот с центральной областью в виде гидрофобной поры. Предполагаемая структура — гексамер — отличается от полимера с пятью единицами, которые составляют NMDA-канал, тетрамера Ca^{2+}-активируемого K^+-канала и четырех единиц у GIRK. MscL-канал обладает проводимостью в 3 нСм (измерено при 200 мМ KCl) и является одним из пяти типов МСК, представленных в Escherichia coli.

Некоторые из генов, кодирующие компоненты механочувствительной системы у нематод Caenorhabitis elegans, были полностью или частично клонированы. Более 12 генов (обозначенных как mec-), как было обнаружено, специально требуются для развития и функционирования осязательных рецепторных нейронов. Продукты mec-4-, mec-10- и mec-6-генов могут формировать канальный комплекс, в то время как несколько других mec-генов важны для регуляции работы каналов. В мышечных клетках Caenorhabitis elegans показано, что МСК (UNC-105) специфически взаимодействуют с типом IV коллагена (LET-2) во внеклеточном матриксе. На этом основана модель, в которой силы передаются к каналу через коллагеновую сеть и, возможно, вызывают сокращения при растяжении мышцы. Исходя из этой модели, внеклеточный матрикс наряду с внутриклеточным цитоскелетом должен быть учтен как потенциальный путь передачи силы для активации МСК у эукариотов.

11.4.7. Роль цитоскелета в регуляции воротного механизма МСК

Белки клеточной поверхности и экстрацеллюлярный матрикс, связанные посредством трансмембранных белков с цитоскелетом, вероятно, активируют МСК при механической деформации клетки (рис. 11.15). Преобразование механического сигнала в физиологическую реакцию клетки может выражаться как в ее электрофизиологических, так и в биохимических ответах.

До настоящего времени однозначно не решен вопрос о том, благодаря чему «включается» МСК, т.е. какая структура клетки осуществляет передачу механического сигнала на канал, заставляя его активироваться или инактивироваться. Недавние эксперименты подтверждают представления о том, что механосенситивные ионные каналы могут быть связаны с цитоскелетом.

Гипотеза о том, что воротный механизм работы МСК определяется взаимодействием между цитоскелетом и МСК клеток была высказана в 1986 г. Ф. Саксом (F. Sachs), который создал модель работы канала этого типа, и расширена в 1989 г. А. Хадспет (A.J. Hudspeth).

Известно, что цитоскелет формируют **микротрубочки** (в основе которых лежит белок **тубулин**) и **микрофиламенты** (построенные из белка **актина**), представляющие собой нестабильные полимеры. АТФ поддер-

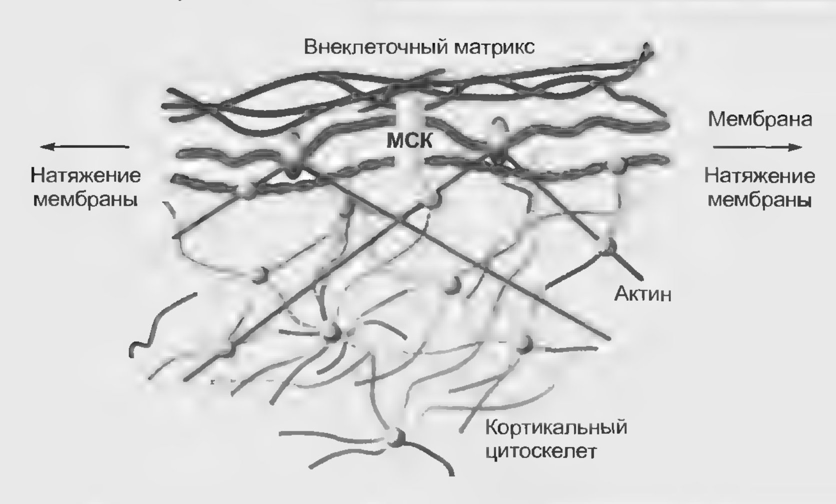


Рис. 11.15. Некоторые структуры клетки, которые влияют на функционирование МСК. Механические силы могут передаваться к каналам через экстрацеллюлярный матрикс и различные компоненты цитоскелета (по Sachs F. 1997. Mechanic transduction by ion channels: how forces reach the channel. *Soc. Gen. Physiol. Ser.* 52:209—218)

живает полимеризацию обеих структур: микрофиламентов (F-актин) и микротрубочек (тубулин), тогда как ГТФ поддерживает полимеризацию только микротрубочек. F-актин микрофиламентов комплексируется с АТФ, а гидролиз АТФ до АДФ эндогенной АТФазой уменьшает стабильность полимера.

Микрофиламентная сетка поддерживает натяжение в клетке, которое совместно с микротубулярной жесткостью определяет клеточную форму.

Большинство авторов рассматривают в качестве системы, преобразующей механический сигнал, **F-актин** микрофиламентов (рис. 11.16), поскольку показано, что механосенситивный ответ клетки на деформацию ингибируется специфическими веществами, деполимеризующими актин микрофиламентов.

В настоящее время точно установлено, что разнообразные хорошо охарактеризованные потенциалуправляемые ионные каналы и транспортные системы

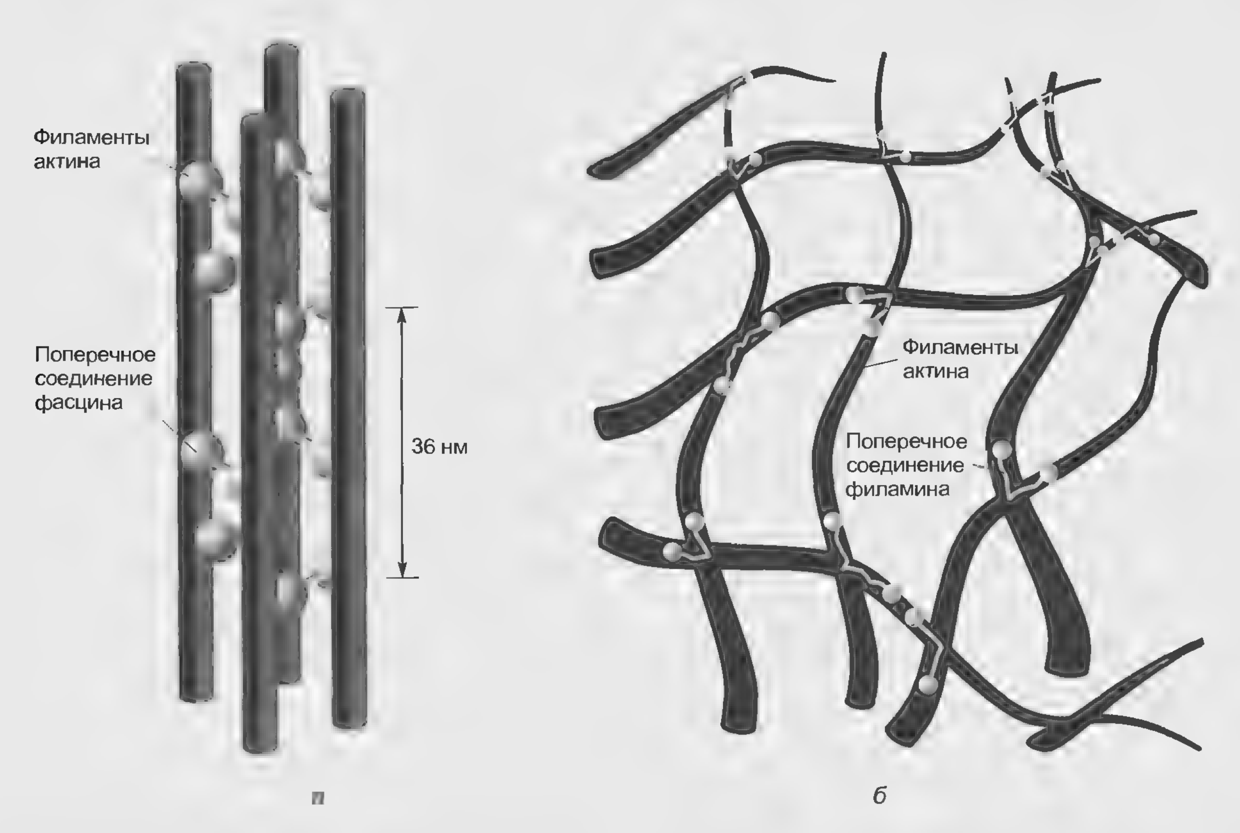


Рис. 11.16. Короткие и жесткие поперечные соединения связывают пары длинных и изгибаемых актиновых филаментов. (а) Длинные и гибкие актиновые филаменты формируют пучки посредством поперечных соединений с короткими и жесткими протеинами. (*б*) Длинные поперечно связанные протеины сгибаемы, поэтому поперечно связанные пары филаментов могут лежать под различными углами. **Филамин** может иметь угол до 90° и таким образом поперечно связывать ортогонально ориентированные филаменты (по *Molecular cell biology* (3d ed.) ed. Lodish H., Baltimore D., Berk A. Zipursky S.L., Matsudaria P. Darnell J. 1995, Freeman and Company, N.Y.)

(переносчики) привязаны к мембранному цитоскелету непосредственно или через анкирин (рис. 11.17).

Связь основанного на F-актине цитоскелета с потенциалуправляемыми Na^+-каналами предполагает, что цитоскелетная сеть может использоваться для регуляции некоторых типов каналов. Это предположение было подтверждено экспериментами, демонстрирующими, что соединения, увеличивающие относительное количество коротких актиновых филаментов (экзогенный актин с АТФ или гельзолин), повышают вероятность открытия Na^+-каналов в так называемых клетках А6.

Некоторые потенциалуправляемые K^+-каналы прикреплены («заякорены») к белкам постсинаптической мембраны.

Транспортные системы могут быть заякорены к цитоскелету мембраны для фиксации в определенном месте клетки или, наоборот, служить местом фиксации как якоря цитоскелета. Так, в эритроцитах анионный обменник Band 3 заякорен спектрином к мембране для механического укрепления клетки. Сцепление с цитоскелетом транспортных систем, которые поставляют метаболиты, например, в скелетной мышце, характерно для многих заякоренных мембранных ферментов, активность которых находится под влиянием натяжения мембраны.

Таким образом, основная проблема заключается в том, как специализированные связи МСК с цитоскелетом могли бы использоваться для передачи силы механического стимула на МСК.

Прежде всего встает важнейший вопрос — необходимо ли сцепление МСК с цитоскелетом у эукариотов или силы могут быть переданы непосредственно через бислой? В настоящее время нет никакой причины отклонить теорию передачи механического воздействия на МСК через бислой. Результаты экспериментов по встраиванию реальных и способных к функционированию МСК бактерий в липосомы показывают, что натяжение мембраны может быть прямо передано к каналам через липидный бислой в отсутствие цитоскелетной сети. Однако в интактных клетках цитоскелет мо-

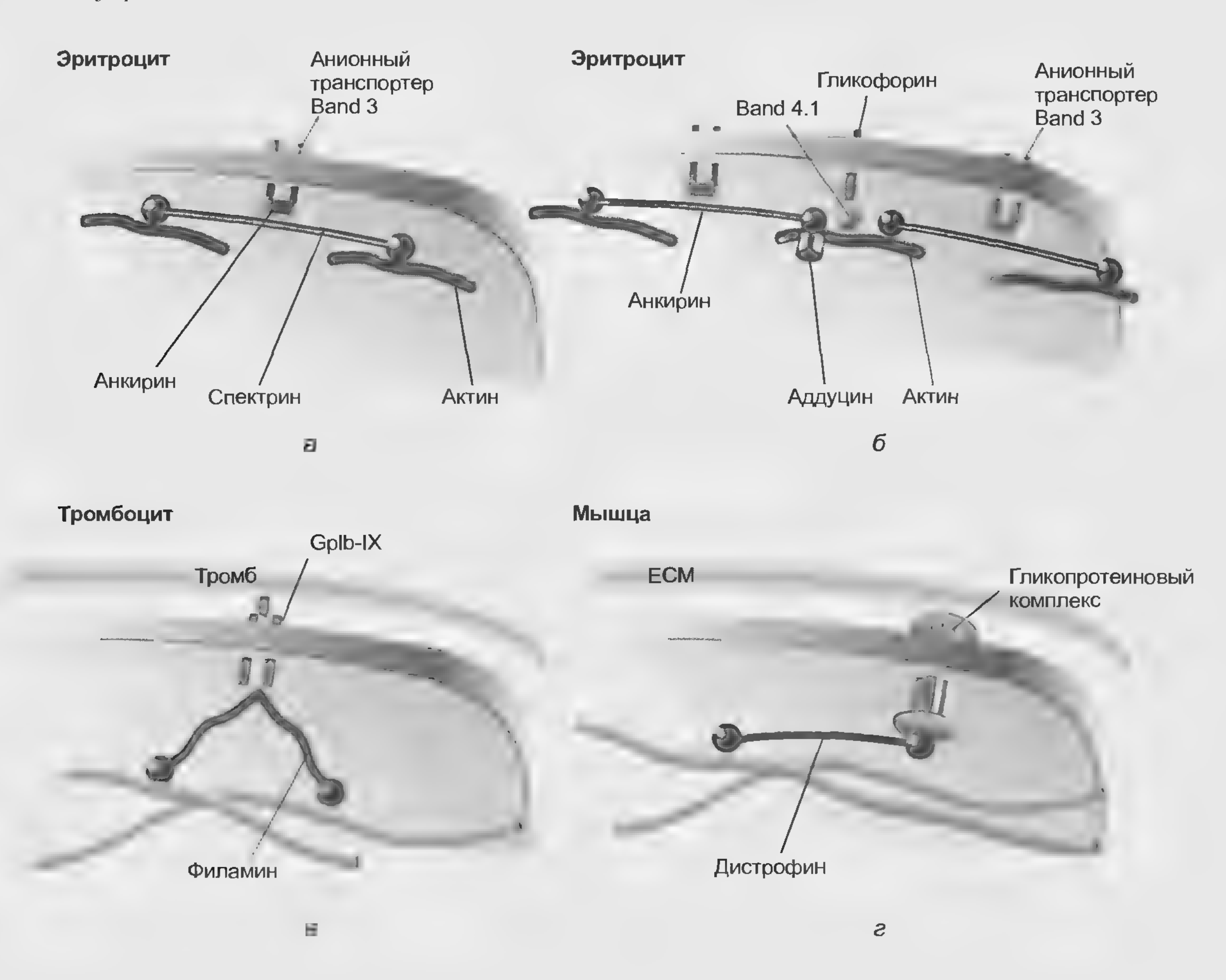


Рис. 11.17. Сеть филаментов, которые поддерживают внутреннюю поверхность плазматической мембраны. Сеть прилегает к интегральным белкам мембраны не прямо, а посредством различных периферических белков. (*а*) В мембране эритроцита **спектрин** и **анкирин** связывают короткие актиновые филаменты с интегральным белком мембраны — активным переносчиком **Band 3**. При этом Band 3 связан с анкирином. (б) Второй вариант соединения образован **Band 4.1**, который связывает актин с другим интегральным белком мембраны — **гликофорином**. (*в*) В мембране тромбоцитов трехмерная сеть актиновых филаментов прикреплена к интегральному мембранному гликопротеиновому комплексу **GpIb-IX** посредством **филамина**. GpIb-IX связывает протеины в кровяном сгустке снаружи тромбоцита. Кроме того, существует двумерная сеть актина и спектрина, подобно той, которая показана на а. (*г*) В мембране мышечных клеток **дистрофин** связывает актиновые филаменты с интегральным мембранным гликопротеиновым комплексом. Этот комплекс связывается с **ламинином** и **агрином** в экстрацеллюлярном матриксе (ECM) (по *Molecular cell biology* (3d ed.) ed. Lodish H., Baltimore D., Berk A., Zipursky S.L., Matsudaria P., Darnell J. 1995, Freeman and Company, N.Y.)

жет и должен модулировать ответ на натяжение мембраны.

Неоднократно показано, что МСК могут сохранять свою механочувствительность в вырезанных микроскопических участках мембраны, причем электронная микроскопия демонстрирует, что эти вырезанные мембраны включают и цитоскелетную структуру. Продемонстрировано, что канальные белки напрямую связаны с цитоскелетом. Еще один аргумент в пользу роли цитоскелета заключается в том, что при исследовании специфически созданных выпячиваний мембраны — структур, в которых бо́льшая часть цитоскелета разрушена, — работа МСК вообще отсутствует, в то время как на неповрежденной смежной мембране их функции полностью сохранены.

Если вырезанный микроскопический участок мембраны плотно прилегает к отверстию микропипетки, закрывая его, то, меняя в микропипетке давление, можно менять и радиус изгиба мембраны, а следовательно, ее натяжение. В этих работах было показано, что у зоны мембраны с различной степенью изгиба развивающееся натяжение мембраны активирует МСК. Поскольку исследуемый участок мембраны содержал подмембранный цитоскелет (см. рис. 11.17), был сделан вывод, что натяжение мембраны, которое активировало МСК, было передано цитоскелетом. Поскольку формирование микроскопического участка мембраны приводит к разрушению актиновых и тубулиновых нитей цитоскелета, было предположено, что и другие элементы цитоскелета, например, спектрин, дистрофин, филамин (см. рис. 11.17) представляют собой структуры, которые передают механическую энергию каналу.

Таким образом, в настоящее время полагают, что механическая энергия передается на МСК как посредством изменения натяжения липидного бислоя, так и через элементы цитоскелета.

Роль внеклеточного матрикса в функции МСК была едва затронута. Подавление роста матрикса у клеток почки не блокирует их активацию. Подобные результаты были получены и на гладкой мышце. Эти данные предполагают возможность механического вовлечения матрикса, однако данные прямых измерений отсутствуют.

Резюме

1. Ионный канал представляет собой белковую трансмембранную структуру, состоящую из нескольких субъединиц. Каждая субъединица ионного канала — это интегральный мембранный белок, содержащий трансмембранные сегменты, каждый из которых имеет α-спиральную конфигурацию в пределах мембраны.

2. Ионные каналы подразделяются на потенциалуправляемые и рецепторуправляемые. Последняя группа состоит из лигандуправляемых и механоуправляемых.

3. Все ионные каналы селективны для одного или двух ионов, которые они пропускают. Эта селективность основана частично на диаметре канала и частично связана с заряженными и полярными поверхностями субъединиц белка, формирующими стенки канала и электрически притягивающими или отталкивающими ионы.

4. Потенциалуправляемые ионные каналы открываются и закрываются в результате изменения мембранного потенциала клетки. Они имеют ворота, т. е. белковые структуры внутри канала, которые могут открывать или закрывать канал.

5. Характерной чертой потенциалуправляемых ионных каналов является их способность активироваться и инактивироваться только под влиянием трансмембранного электрического поля.

6. Потенциалуправляемый ионный канал состоит из устья, селективного фильтра, активационных и инактивационных ворот, состояние которых позволяет или не позволяет ионам проходить через канал, и, наконец, сенсора напряжения, управляющего работой ворот.

7. Потенциалуправляемый канал может находиться в трех состояниях — покоя, активации и инактивации. Обычно он селективен для каждого сорта ионов.

8. Лигандуправляемые ионные каналы меняют свою проводимость в результате конформационных изменений белка канала после его связывания со специфической молекулой — лигандом.

9. Механоуправляемые ионные каналы раскрываются или закрываются в результате изменения натяжения мембраны, переданного через липидный бислой или цитоскелет, вследствие механического воздействия на клетку.

10. Если вероятность открытого состояния механоуправляемого канала больше, чем закрытого состояния, то этот канал — stretch-activated channel, а если наоборот — stretch-inactivated channel.

11. Растяжение механосенситивного канала не изменяет ни его селективности, ни проводимости. Изменение, вызванное растяжением, влияет на вероятность того, будет ли канал открыт.

Вопросы для повторения

1. Нарисуйте и объясните принципиальную модель молекулярной организации ионного канала, состоящего из пяти полипептидных субъединиц.

2. Охарактеризуйте потенциалуправляемые ионные каналы. Нарисуйте трансмембранные структуры трех потенциалуправляемых ионных каналов.

3. Какова структура потенциалуправляемых ионных каналов? Расскажите о ней на примере потенциалуправляемого Na^{+}-канала и нарисуйте его гипотетическую модель.

4. Как осуществляется активация и инактивация потенциалуправляемого канала? Перечислите три состояния, в которых может находиться потенциалуправляемый Na -канал.

5. Охарактеризуйте лигандуправляемые ионные каналы. Расскажите о лигандуправляемом ионном канале для ацетилхолина.

6. Охарактеризуйте механоуправляемые ионные каналы. Как осуществляется активация этого типа ионных каналов?

7. Какие силы вовлечены в изменение состояния МСК? Расскажите о механических свойствах бислоя.

8. Как ионные каналы и транспортные системы связаны с мембранным цитоскелетом?

9. Как механическая сила передается на МСК? Изложите теории передачи механической энергии на МСК через липидный бислой и цитоскелет.



ПАССИВНЫЙ ИОННЫЙ ТРАНСПОРТ ЧЕРЕЗ ИОННЫЕ КАНАЛЫ МЕМБРАНЫ

Мембрана препятствует движению ионов в клетку или из клетки, поэтому говорят, что она обладает сопротивлением. Однако мембрана обладает некоторой проводимостью, поскольку она в определенной степени проницаема для ионов, которые проходят мембрану через ионные каналы. В результате активности электрогенного Na^+/K^+-насоса внутри клетки концентрация K^+ выше, а концентрация Na^+ ниже, чем в наружной среде. Пассивный ионный транспорт осуществляется через ионные каналы мембраны посредством диффузии по электрохимическому градиенту без затраты энергии.

12.1. РАЗМЕЩЕНИЕ ИОНОВ ОТНОСИТЕЛЬНО МЕМБРАНЫ

Как отмечалось ранее, в растворе ионы перемещаются случайным образом в результате столкновений с молекулами растворителя. Средняя кинетическая энергия ионов, связанная со случайными тепловыми движениями, такова, что скорость, с которой отдельные виды ионов выходят из некоторого малого объема, пропорциональна градиенту их концентрации. Если концентрации данных ионов в разных местах неодинаковы, то ионы будут перемещаться из областей с высокой концентрацией в области с низкой. Однако движению ионов в клетку или из нее препятствует плазматическая мембрана. Поскольку мембрана представляет собой липидный бислой, не проницаемый для ионов, можно сказать, что она обладает сопротивлением. И наоборот, мембрана обладает некоторой проводимостью для ионов благодаря тому, что ионы проходят через ионные каналы.

Ионы различаются по **величине**, **трехмерной конфигурации** и **слоям молекул воды** (гидратационным оболочкам), которые связаны с ними (табл. 12.1). Проницаемость мембраны для тех или иных ионов определяется двумя факторами — **числом имеющихся каналов** и **их типом** (размерами, формой, химическими свойствами и связанными зарядами). Каналы каждого типа проявляют в отношении ионов избирательность, зависящую от величины и формы последних, а также от энергетических факторов (от того, насколько легко отделяются от иона его гидратационные слои). В результате каналы данного типа пропускают только некоторые сходные между собой ионы.

Поскольку мембрана препятствует перемещению ионов, снаружи и внутри клетки находятся одинаковые ионы, но в разных концентрациях (см. табл. 12.1). Примером тому является гигантский аксон кальмара, который в 1964–1966 гг. изучали А. Л. Ходжкин (A. L. Hodgkin) и Б. Катц (B. Katz).

Основные ионы, на базе которых осуществляется механизм электрогенеза клетки, — K^+ и Na^+. Их распределение поддерживается механизмом активного транспорта Na^+ и K^+, или электрогенным Na^+/K^+-насосом, который удерживает внутри клетки концентрацию Na^+ на низком, а концентрацию K^+ на высоком уровнях, транспортируя Na^+ из клетки наружу, а K^+ из наружной среды внутрь. В результате активности этого насоса внутри нервной клетки концентрация K^+ примерно в 20 раз выше, а концентрация Na^+ примерно в 10 раз ниже, чем в наружной среде. У гигантского аксона кальмара внутриклеточная концентрация K^+ равна 400 мМ, а внеклеточная — 20 мМ, внутриклеточная концентрация Na^+ равна 50 мМ, а внеклеточная – 440 мМ.

Существование мембранного потенциала связано с тем, что концентрация ионов K^+ по обе стороны мембраны различна и что в покое мембрана обладает относительно высокой проницаемостью для ионов K^+. Механизм избирательной проницаемости мембраны в покое для K^+ и Na^+ точно не известен. Предполагают, что перемещение этих ионов осуществляется по специальным ионным каналам — **каналам утечки**. По-видимому, ключевыми факторами являются число и специфические свойства каналов, открытых в состоянии покоя. Каналы, позволяющие проходить ионам K^+, пропускают также и ряд других катионов, но мало проницаемы для Na^+. В гидратированной форме все проникающие катионы по сравнению с ним малы. Поэтому можно думать, что в покое калиевые каналы мембраны избирательно пропускают катионы в зависимости от их величины. В покое мембрана примерно в 100 раз более проницаема для K^+, чем для Na^+. Натриевые же каналы позволяют проходить ионам лития, но не пропускают K^+.

Таблица 12.1

Концентрации ионов в цитоплазме гигантского аксона и крови кальмара

Ион	Концентрация, мМ		Радиус иона в кристалле, нм	Гидратационное число
	Цитоплазма	Кровь		
K	400	20	0,133	2,9
Na^+	50	440	0,095	4,5
Cl^-	40 – 150	560	0.181	2.9
Ca^{2+}	0,4	10	0,099	7,0
Mg^{2+}	10	54	0,066	10,0

12.2. ИОННОЕ РАВНОВЕСИЕ

Пусть в системе имеются только один проникающий через мембрану катион и один непроникающий анион. При **простом ионном равновесии**, формирующемся при разделении двух растворов с разной концентрацией избирательно проницаемой мембраной, будет достигнуто равновесие ионов и возникнет **равновесная разность потенциала (потенциал Нернста – Доннана)**, который можно измерить с помощью милливольтметра, соединенного с растворами посредством электродов. **Доннановское равновесие** устанавливается между клеткой и окружающей средой, если клеточная мембрана хорошо проницаема для неорганических ионов, но непроницаема для белков и других крупных органических ионов.

12.2.1. Мембранный потенциал при простом ионном равновесии

Рассмотрим следующий пример. Пусть есть два раствора KCl с концентрацией 10 и 100 мМ, разделенные проницаемой для катионов мембраной. Эта мембрана может иметь поры, вдоль которых расположены фиксированные отрицательные заряды. Если поры достаточно узкие и плотность фиксированных зарядов высока, через нее будут проникать только ионы калия, перемещаясь от одного отрицательно заряженного участка поры к другому, тогда как анионы хлора из-за электростатического отталкивания не смогут войти в поры (рис. 12.1).

В отсутствие внешней цепи, соединяющей растворы через систему электродов и металлических проводников, спустя некоторое время будет достигнуто ионное равновесие. Вода находиться в равновесии не будет, поскольку под действием осмотического давления переместится из разбавленного раствора в более концентрированный. Однако такое равновесие легко получить, если приложить соответствующее гидростатическое давление к концентрированному раствору или ввести в разбавленный раствор неэлектролит, для которого мембрана непроницаема, скомпенсировав тем самым осмотическое давление.

Мембрана проницаема только для ионов K^+

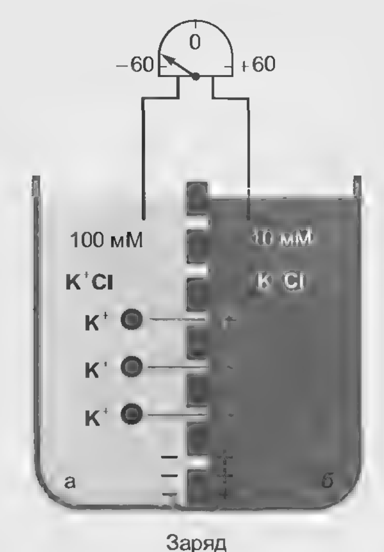


Рис. 12.1. Сосуд, разделенный мембраной на две части с различными концентрациями ионов K^+. Разность потенциалов ($E_а - E_б$), равная 58 мВ, представляет собой равновесный потенциал через мембрану

Механизм установления равновесия для ионов калия и хлора различен. Ионы хлора достигают равновесия за счет механических и электростатических сил, поскольку не проникают через мембрану. До тех пор пока в структуре мембраны не произойдет существенных изменений, суммарный поток ионов хлора и обменная диффузия, регистрируемая с помощью меченых частиц, будут отсутствовать. Установление же равновесия ионов калия является термодинамическим процессом и обусловлено взаимным уравновешиванием движущих сил в системе. В процессе установления равновесия небольшое количество ионов калия проходит через мембрану, заряжая ее и приводя к появлению разности электрических потенциалов. Когда разность потенциалов «уравновешивает» градиент концентрации этих ионов, их дальнейшая направленная диффузия через мембрану прекращается. Суммарный перенос ионов калия с одной стороны мембраны на другую в данном случае не самопроизвольный процесс, в его результате не может совершаться работа. Следовательно, парциальная моляльная свободная энергия — так называемый **электрохимический потенциал** ионов калия (максимальная работа, которую можно совершить при переносе одного моля ионов калия в некоторое условное стандартное состояние) — должна быть одинакова для обоих растворов. Выражение для электрохимического потенциала можно записать в виде

$$\mu = \mu_0 + RT\ln a + zF\varphi, \qquad (12.1)$$

где μ_0 зависит только от природы растворителя и не зависит от концентрации иона и электрического потенциала; R — газовая постоянная, равная 8,314 Дж · моль · $К^{-1}$ (или 8,314 Кл · В · $моль^{-1}$ · $К^{-1}$, поскольку 1 Дж = 1 Кл · В); T — абсолютная температура; a — активность, которую можно рассматривать как молярную концентрацию, если ввести поправку на наличие взаимодействия между ионами $a = fC$, где f – коэффициент активности, который для сильно разбавленных растворов равен единице, а для обычных физиологических растворов — 0,76; z — валентность или число элементарных зарядов, приходящихся на один ион, с учетом знака заряда: для K^+ $z = +1$, для Cl^- $z = -1$, для Ca^{2+} $z = +2$ и т.д.; F — число Фарадея, равное 96 500 Кл на 1 моль одновалентного иона или 1 грамм-эквивалент многовалентного иона; φ — электрический потенциал. Разность потенциалов между двумя данными точками соответствует работе, которую совершает электрическое поле при перемещении единичного заряда из одной точки в другую. Для заряда в 1 Кл и разности потенциалов 1 В эта работа равна 1 Кл · В = 1 Дж. Присвоив индекс i величинам,

соответствующим концентрированному раствору, а индекс *o* — величинам, относящимся к разбавленному раствору, запишем условие равновесия иона, валентность которого равна *z*:

$$\mu_{0_o} + RT\ln a_o + zF\varphi_o = \mu_{0_i} + RT\ln a_i + zF\varphi_i. \quad (12.2)$$

Поскольку для обоих растворов растворитель в виде воды один и тот же, $\mu_{0_o} = \mu_{0_i}$ и

$$\varphi_o - \varphi_i = \frac{RT}{nF}\ln\frac{a_o}{a_i} = 2{,}303\frac{RT}{nF}\lg\frac{a_o}{a_i}. \quad (12.3)$$

Если считать, что коэффициенты активности для обоих растворов одинаковы, выражение 12.3 можно упростить:

$$\varphi_i - \varphi_o = 2{,}303\frac{RT}{nF}\lg\frac{C_o}{C_i}. \quad (12.4)$$

Равновесную разность потенциалов (**потенциал Нернста—Доннана**) можно измерить с помощью милливольтметра, соединенного с растворами электродами. Разность потенциалов между электродом и раствором в общем случае зависит от состава раствора. Чтобы прямо измерить разность электрических потенциалов между двумя растворами, необходимо использовать прибор, который не создает в цепи дополнительной разности потенциалов. Эта система, схематически изображенная на рис. 12.2, позволяет измерить истинную мембранную разность потенциалов (так называемый мембранный потенциал).

Указанный принцип измерения разности потенциалов широко применяется в биологии. Так, микроэлектроды на самом деле представляют собой микромостики из боросиликатного стекла, обычно заполняемые 3 М KCl. При помощи специальных микроманипуляторов эти микроэлектроды вводят в живые клетки и измеряют разность электрических потенциалов на клеточной мембране.

Рассмотренный выше пример равновесия представляет собой простейший частный случай **равновесия Гиббса—Доннана**, когда в системе есть только один проникающий через мембрану катион и один непроникающий анион. Теперь мы перейдем к выводу формул, которые описывают этот тип равновесия в более общем случае.

12.2.2. Доннановское равновесие

Доннановское равновесие устанавливается между клеткой и окружающей средой, если клеточная мембрана хорошо проницаема для неорганических ионов, но непроницаема для белков и других крупных органических ионов.

В основе уравнений, описывающих распределение ионов в доннановской системе, лежит условие электронейтральности, т. е. равенство суммарной концентрации анионов, в основном Cl^- и отрицательно заряженных макромолекул A^-, а также катионов K^+ как внутри

$$[K^+]_{in} = [Cl^-]_{in} + n[A^-]_{in}, \quad (12.5)$$

так и снаружи клетки

$$[K^+]_{out} = [Cl^-]_{out} + n[A^-]_{out}, \quad (12.6)$$

где *n* — число отрицательных зарядов на каждой белковой молекуле.

Поскольку в межклеточной жидкости содержание катионов существенно выше, чем отрицательно заряженных макромолекул, их вкладом можно пренебречь и вместо выражения 12.6 написать

$$[K^+]_{out} = [Cl^-]_{out} = C_{out}, \quad (12.7)$$

где C_{out} — молярная концентрация электролитов во внешней среде.

С другой стороны, между концентрацией проникающего иона и потенциалом существует соотношение, которое можно представить как

$$\frac{[K^+]_{in}}{[K^+]_{out}} = \frac{[Cl^-]_{out}}{[Cl^-]_{in}}. \quad (12.8)$$

Из этого следует условие доннановского равновесия

$$[K^+]_{in}[Cl^-]_{in} = [K^+]_{out}[Cl^-]_{out}. \quad (12.9)$$

12.3. РОЛЬ ПАССИВНОГО ИОННОГО ТРАНСПОРТА В ФОРМИРОВАНИИ ПОТЕНЦИАЛА ПОКОЯ

Основным механизмом пассивного транспорта веществ, обусловленным наличием концентрационного градиента, является диффузия через ионные каналы. Проникновение растворенных частиц, обладающих электрическим зарядом, через клеточную мембрану зависит и от электрического градиента мембраны. В этом случае при наличии противоположно направленного электрического градиента перенос ионов может осуществляться в направлении, противоположном их концентрационному градиенту. Совокупность концентрационного и электрического градиентов называется **электрохимическим градиентом**. На границе раздела двух жидких сред в результате различной подвижности ионов возникает **диффузионный потенциал**. Его частным видом можно считать **мембранный потенциал**. Поскольку для каждого вида ионов концентрация по обе стороны мембраны не одинакова, можно рассчитать равновесный потенциал для каждого иона. Мембранный потенциал можно рассчитать на основе **уравнения Гольдмана** и измерить при помощи внутриклеточного микроэлектрода, соединенного со входом усилителя.

Таким образом, пассивный ионный транспорт через мембрану осуществляется по ионным каналам и определяется электрохимическим градиентом. **Пассивный ионный транспорт** лежит в основе потенциала покоя, пассивного электротонического потенциала, локального ответа и потенциала действия. Кроме того, пассивный ионный транспорт обеспечивает проведение по-

тенциала действия по мембране. Рассмотрим упомянутые формы биоэлектрической активности, определяемые пассивным ионным транспортом.

В покое клетка поддерживает на своей поверхностной мембране разность потенциалов около 60–80 мВ, причем ее внутренняя сторона электроотрицательна по отношению к наружной.

12.3.1. Поток ионов через мембрану

Основным механизмом пассивного транспорта веществ, обусловленным наличием концентрационного градиента, является диффузия.

Как отмечалось ранее, уравнение, связывающее поток и градиент концентрации, является математической записью первого закона Фика и имеет вид

$$\vec{j_k} = -D \cdot \mathrm{grad}\vec{C},$$

где постоянная D – коэффициент диффузии, см$^2 \cdot$ с$^{-1}$.

Поскольку $D = RTu$, где R — газовая постоянная; T — абсолютная температура; u — подвижность ионов, уравнение, связывающее поток и градиент концентрации, можно представить как

$$\vec{j_k} = -RTu \cdot \mathrm{grad}\vec{C}.$$

Известно, что $\mathrm{grad}U = \frac{\partial u}{\mathrm{d}x}\vec{i} + \frac{\partial u}{\mathrm{d}y}\vec{j} + \frac{\partial u}{\mathrm{d}z}\vec{k}$,

где x, y, z — оси координат.

Если диффузионный поток ионов идет через мембрану только вдоль одной координаты, например, вдоль оси x, то его градиент равен производной по x.

Тогда уравнение, связывающее поток и градиент концентрации, можно представить как

$$j_k = -RTu\frac{\mathrm{d}C_k}{\mathrm{d}x},$$

где C_k – концентрация k сорта иона.

Проникновение растворенных частиц, обладающих электрическим зарядом, через клеточную мембрану зависит не только от концентрационного градиента, но и электрического градиента мембраны. В связи с этим перенос ионов может осуществляться в направлении, противоположном концентрационному градиенту, при наличии противоположно направленного электрического градиента:

$$j_k = -z_k F u_k C_k \frac{\mathrm{d}\varphi}{\mathrm{d}x},$$

где z_k – заряд k сорта иона; F — число Фарадея; u_k подвижность k сорта иона; C_k — концентрация k сорта иона; φ – потенциал.

Как отмечалось выше, совокупность концентрационного и электрического градиентов называется электрохимическим градиентом. Тогда уравнение, связывающее поток и электрохимический градиент, можно представить как

$$j_k = -RTu\frac{\mathrm{d}C_k}{\mathrm{d}x} - z_k F u_k C_k \frac{\mathrm{d}\varphi}{\mathrm{d}x}.$$

Это известное **уравнение Нернста — Планка**. Первый член в правой части описывает только диффузию, второй – перемещение частиц в электрическом поле. Таким образом, дифференциальное уравнение Нернста–Планка можно рассматривать как аналитическое выражение законов Фика и Ома одновременно.

Пассивный транспорт ионов через ионные каналы мембраны всегда происходит по электрохимическому градиенту и обеспечивает любой тип изменения потенциала клетки и его проведение по волокну.

12.3.2. Диффузионный потенциал

В возникновении потенциалов клеток главную роль играют потенциалы, обусловленные несимметричным, т.е. неравномерным, распределением ионов относительно мембраны. Это диффузионные потенциалы.

Диффузионные потенциалы возникают на границе раздела двух жидких сред в результате различной подвижности ионов. Пусть имеется сосуд с раствором соляной кислоты, разделенный пористой перегородкой на две половины. В левой половине сосуда концентрация соляной кислоты выше, чем в правой. Тогда ионы водорода и хлора будут диффундировать из левой половины в правую по градиенту концентрации. Скорости диффузии ионов будут определяться их подвижностями. Подвижность иона водорода равна 315 см$^2 \cdot$ Ом$^{-1} \cdot$ г-экв., а подвижность иона хлора — 65,5 см$^2 \cdot$ Ом$^{-1} \cdot$ г-экв. В результате большей подвижности ионы водорода при диффузии будут намного опережать ионы хлора. Так как ионы водорода имеют положительный заряд, а ионы хлора – отрицательный, то в правой половине сосуда возникнет положительный заряд, а в левой — отрицательный.

Диффузионная разность потенциалов приводит к торможению более «быстрых» ионов и ускорению более «медленных», поскольку силы возникающего электрического поля направлены против сил диффузии. Диффузионная разность потенциалов достигает максимального значения в тот момент, когда скорости диффузии ионов становятся равными. Диффузионная разность потенциалов E (мВ) находится из уравнения Гендерсона

$$E = \frac{u - v}{u + v}\frac{RT}{nF}\ln\frac{a_1}{a_2}, \qquad (12.10)$$

где u – подвижность катиона; v – подвижность аниона; R – газовая постоянная; T — абсолютная температура; n – валентность ионов; F — число Фарадея; a_1 — активность ионов в области, откуда идет диффузия; a_2 – активность ионов в области, куда идет диффузия.

Под активностью ионов понимают их активную концентрацию. Активность ионов всегда меньше их абсолютной концентрации, что обусловлено взаимодействием ионов друг с другом, а также с электрически заряженными группами других молекул. Активность выражается произведением коэффициента активности f,

определяемого эмпирически, на абсолютную концентрацию C ионов:

$$a = fC. \qquad (12.11)$$

Как следует из уравнения 12.10, диффузионная разность потенциалов зависит от разности в подвижностях катиона и аниона и отношения активностей ионов в измеряемых участках. Очевидно, что при одинаковой подвижности катиона и аниона, а также при отсутствии концентрационного градиента диффузионный потенциал будет равен нулю.

Частным случаем диффузионного потенциала можно считать **мембранный потенциал**. Допустим, пористую перегородку в сосуде, которая пропускала и катионы, и анионы, заменили избирательно проницаемой мембраной, пропускающей только катионы. Ею может быть мембрана с большой концентрацией фиксированных отрицательных зарядов – катионообменная. В таком случае подвижность ионов хлора в мембране равна нулю, и в правую часть сосуда диффундируют только ионы водорода. Диффузия ионов водорода не будет бесконечным процессом, поскольку они испытывают притяжение к оставшимся по другую сторону мембраны ионам хлора. После установления равновесия между силами диффузии и силами электрического поля на мембране возникает двойной электрический слой и диффузия ионов прекращается.

Если $v = 0$, то уравнение 12.10 превращается в уравнение Нернста, с помощью которого вычисляется мембранная разность потенциалов

$$E = \frac{RT}{nF}\ln\frac{a_1}{a_2}. \qquad (12.12)$$

Как следует из уравнения 12.12, мембранный потенциал зависит от температуры и величины концентрационного градиента диффундирующих через мембрану ионов.

Если перейти от натуральных логарифмов к десятичным и подставить в уравнение 12.12 значения постоянных R и F, то при 20 °С получим

$$E = 58\frac{1}{n}\lg\frac{a_1}{a_2}\ (\text{мВ}). \qquad (12.13)$$

Уравнением 12.13 обычно пользуются для практических расчетов мембранного потенциала; оно показывает, что при изменении отношения активностей ионов в 10 раз потенциал изменяется на 58 мВ.

12.3.3. Равновесный потенциал ионов

У каждого вида ионов концентрации по обе стороны мембраны не одинаковы. Поэтому можно рассчитать **равновесный потенциал**. Рассмотрим это понятие на примере ионов K^+. Поскольку в результате работы Na^+/K^+-насоса внутри клетки ионы K^+ присутствуют в большей концентрации, они стремятся посредством диффузии перейти в область более низкой концентрации, т.е. из клетки во внеклеточную среду по градиенту концентрации. Однако во внутриклеточной среде необходимо сохранить общую электронейтральность, т.е. равенство положительных и отрицательных зарядов. Поэтому выход во внешнюю среду ионов K^+ должен быть скомпенсирован либо входом внутрь клетки ионов Na^+, либо выходом анионов. Однако внутриклеточные анионы велики. Это в основном отрицательно заряженные белки и аминокислоты. Поскольку мембрана в покое проницаема для Na^+ значительно меньше, чем для K^+, он должен выходить из клетки без сопровождения анионов по градиенту концентрации. В результате на внешней поверхности мембраны будет накапливаться положительный заряд, а на внутренней – отрицательный. Так как противоположные заряды притягивают друг друга, положительные заряды наружной стороны и отрицательные заряды внутренней будут располагаться с каждой стороны у поверхности мембраны. Разделение зарядов ведет к появлению разности потенциалов. Электрические силы, обусловленные ею, противодействуют силам концентрационного градиента и препятствуют дальнейшему выходу калия. При определенном потенциале электрические силы, определяемые зарядами на мембране, будут равны противоположно направленным химическим силам, связанным с градиентом концентрации, и тогда никакого перемещения ионов калия уже не произойдет. Такой потенциал называется потенциалом равновесия для ионов калия (E_K). Его можно рассчитать по формуле Нернста. Так, для аксона кальмара E_K составляет –75 мВ:

$$E_K = \frac{RT}{nF}\ln\frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}} = 2.3\frac{RT}{F}\log\frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}} =$$
$$= 58\log\frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}} = 58\log\frac{20}{400} = -75\ \text{мВ}, \qquad (12.14)$$

где R – газовая постоянная; T – абсолютная температура; n – валентность ионов; F – число Фарадея; $[K^+]_{out}$ – концентрация ионов снаружи клетки; $[K^+]_{in}$ – концентрация ионов внутри клетки.

Аналогичный расчет, выполненный для кардиомиоцитов, демонстрирует E_K величиной –90 мВ, поскольку концентрация K^+ внутри кардиомиоцита равна примерно 145 мМ, а во внешней среде – около 4 мМ.

Сходным образом для аксона кальмара можно рассчитать равновесный потенциал для ионов Na^+:

$$E_{Na} = \frac{RT}{nF}\ln\frac{[Na^+]_{out}}{[Na^+]_{in}} = 2{,}3\frac{RT}{F}\log\frac{[Na^+]_{out}}{[Na^+]_{in}} =$$
$$= 58\log\frac{[Na^+]_{out}}{[Na^+]_{in}} = 58\log\frac{440}{50} = +55\ \text{мВ}. \qquad (12.15)$$

Аналогичный расчет, выполненный для кардиомиоцитов, демонстрирует E_{Na} величиной +57 мВ, поскольку концентрация ионов Na^+ внутри кардиомиоцита равна примерно 15 мМ, а во внешней среде – около 145 мМ.

Рассчитаем теперь равновесный потенциал у аксона для ионов Ca^{2+}. Он определяется как

$$E_{Ca}=\frac{RT}{nF}\ln\frac{[Ca^{2+}]_{out}}{[Ca^{2+}]_{in}}=2{,}3\frac{RT}{F}\log\frac{[Ca^{2+}]_{out}}{[Ca^{2+}]_{in}}=$$

$$=29\log\frac{[Ca^{2+}]_{out}}{[Ca^{2+}]_{in}}=29\log\frac{10}{0{,}4}=+40\text{ мВ}. \quad (12.16)$$

Аналогичный расчет, выполненный для кардиомиоцитов, демонстрирует E_{Ca} величиной +125 мВ, поскольку концентрация ионов Ca^{2+} внутри кардиомиоцита равна около 0.0001 мМ, а во внешней среде – около 2 мМ.

В заключение необходимо обсудить вопрос, связанный с ионами Cl^-. Теоретически равновесный потенциал для ионов Cl^- в аксоне кальмара можно также рассчитать, зная концентрации этого иона по обе стороны мембраны и представляя, что в уравнении Нернста отношение концентраций меняется:

$$E_{Cl}=\frac{RT}{nF}\ln\frac{[Cl^-]_{in}}{[Cl^-]_{out}}=2{,}3\frac{RT}{F}\log\frac{[Cl^-]_{in}}{[Cl^-]_{out}}=$$

$$=58\log\frac{[Cl^-]_{in}}{[Cl^-]_{out}}=58\log\frac{40}{560}=-66\text{ мВ}. \quad (12.17)$$

Из этого следует, что ионы Cl^- должны создавать такой же потенциал, как и ионы K^+. Действительно, потенциал равновесия этих ионов очень близок. Взаимно противоположное распределение ионов K^+ и Cl^- создается благодаря тому, что на концентрацию K^+ накладываются специфические ограничения, а для концентрации Cl^- этих ограничений нет. Это позволяет ионам Cl^- распределиться (путем перемещения в клетку или из клетки) в соответствии с мембранным потенциалом, задаваемым ионами K^+. В отличие от Cl^- концентрация K^+ не может быть изменена и относительно постоянна. Этому способствует Na^+/K^+-насос.

Таким образом, ионы Cl^- не вносят вклада в мембранный потенциал, так как их градиент концентрации подстраивается под градиент концентрации K^+, чтобы быть обратным ему.

В миокардиальных клетках ионы Cl^- также, по-видимому, распределяются пассивно. При этом внутриклеточная концентрация Cl^- оказывается очень низкой вследствие наличия отрицательного потенциала внутри клетки, который выталкивает отрицательно заряженные ионы Cl^- до тех пор, пока их распределение не придет в равновесие с потенциалом покоя. Принимая внеклеточную концентрацию Cl^- за 120 мМ и величину мембранного потенциала за –80 мВ, концентрация Cl^- будет равна 5,9 мМ. Однако во время потенциала действия потенциал клетки меняется в положительную сторону, вызывая поступление Cl^- в клетку (это показано в виде входящего тока ионов Cl^-, I_{Cl}), и, следовательно, концентрация хлора увеличивается. Таким образом, в миокардиальных клетках сокращающегося сердца уровень Cl^- должен зависеть от частоты и длительности потенциала действия.

12.3.4. Потенциал покоя. Уравнение Гольдмана

Значение потенциала покоя у разных клеток варьирует в широких пределах, близких к E_K для данного типа клетки. Небольшие отклонения от E_K обусловлены некоторой проницаемостью мембраны для натрия. Эти отклонения были учтены в уравнении, выведенном Д. Гольдманом (D. E. Goldman):

$$V_m=\frac{RT}{F}\ln\frac{P_K[K^+]_{out}+P_{Na}[Na^+]_{out}+P_{Cl}[Cl^-]_{out}}{P_K[K^+]_{in}+P_{Na}[Na^+]_{in}+P_{Cl}[Cl^-]_{in}}. \quad (12.18)$$

В этом уравнении учитывалась концентрация трех главных ионов и величины относительной проницаемости для них.

Эта формула была использована А. Л. Ходжкиным и Б. Катцом для определения отношений проницаемости мембраны гигантского аксона кальмара для различных ионов. Было обнаружено, что

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0{,}04 : 0{,}45.$$

12.3.5. Электродвижущая сила для ионов и ионные токи

Электрохимическая движущая сила для каждого иона представляет собой алгебраическую разность между **равновесным потенциалом** для данного иона и **электродвижущей силой**, например, в виде отрицательного потенциала покоя. Рассмотрим электрохимический потенциал на примере параметров кардиомиоцитов, имеющих потенциал покоя, равный –80 мВ.

$$V_{Na}=(E_m-E_{Na})=(-80\text{ мВ})-(+57\text{ мВ})=-137\text{ мВ};$$
$$V_{Ca}=(E_m-E_{Ca})=(-80\text{ мВ})-(+125\text{ мВ})=-205\text{ мВ};$$
$$V_K=(E_m-E_K)=(-80\text{ мВ})-(-90\text{ мВ})=+10\text{ мВ};$$
$$V_{Cl}=(E_m-E_{Cl})=(-80\text{ мВ})-(-80\text{ мВ})=0\text{ мВ}.$$

Знак «–» означает, что движущая сила способствует движению ионов в клетку, а знак «+» — что она направляет движение ионов из клетки.

В этом случае значение суммарного тока для каждого иона (I_i) равно величине электрохимической движущей силы (электрохимического потенциала), умноженной на проводимость мембраны для иона (g_i). Это является определенной модификацией закона Ома:

$$I=V/R=gV.$$

Таким образом, суммарный ток для основных ионов может быть выражен в виде следующих зависимостей:

$$I_{Na}=g_{Na}(E_m-E_{Na});$$
$$I_{Ca}=g_{Ca}(E_m-E_{Ca});$$
$$I_K=g_K(E_m-E_K);$$
$$I_{Cl}=g_{Cl}(E_m-E_{Cl}).$$

Для поддержания постоянной величины потенциала покоя необходимо выполнение условия $I_{Na}=I_K$. Иначе говоря, входящий ток должен быть равен выходящему, но направлен в противоположную сторону.

Таким образом, несмотря на то, что в состоянии покоя движущая сила для Na^+ (–137 мВ) гораздо больше движущей силы для K^+ (+10 мВ), токи, переносимые этими ионами, равны, поскольку g_K значительно больше g_{Na}. Так как отношение движущих сил примерно равно 10 (137 мВ/10 мВ), то отношение проводимостей g_{Na}/g_K тоже должно быть около 1:10. Потому что g_K значительно больше g_{Na}, понятно, что величина потенциала покоя должна быть ближе к E_K, чем E_{Na}.

12.3.6. Методы регистрации потенциала покоя

В основе измерения мембранного потенциала лежат **микроэлектродные исследования** возбудимых тканей, которые начались с работы Г. Линга (G. Ling) и Р. Герарда (R. W. Gerard), применивших **микроэлектроды** для измерения потенциала покоя мышцы лягушки. Однако подлинный расцвет микроэлектродных исследований клеток возбудимых тканей наступил после работ У. Л. Настука (W. L. Nastuk) и А. Л. Ходжкина, зарегистрировавших потенциалы действия, и работ П. Фатта (P. Fatt) и Б. Катца, использовавших микроэлектроды не только для регистрации биоэлектрических параметров клеток, но и для электрической внутриклеточной поляризации мембран мышечных клеток. Еще один вариант использования микроэлектродов был предложен У. Л. Настуком, который аппликировал ацетилхолин на мембрану клетки через микроэлектрод.

Таким образом, были предложены три способа использования микроэлектродов, которые применяются в настоящее время в той или иной технической модификации. Это, во-первых, **внутриклеточная регистрация** при помощи микроэлектрода биоэлектрических потенциалов клеток. Во-вторых, **поляризация** через микроэлектрод мембран клеток электрическим током. В-третьих, подача через микроэлектрод ионов или биологически активных соединений, причем метод подачи веществ на поверхность мембраны клетки мы далее будем называть **аппликацией**, а метод введения веществ внутрь клетки – **ионофорезом**. Различным вариантам применения микроэлектродов будут посвящены следующие подразделы.

Что же из себя представляет стеклянный микроэлектрод, применяемый в перечисленных случаях? По существу, это стеклянная микропипетка, колющая часть которой имеет диаметр 0,5 мкм. По терминологии Р. Первиса (R. D. Purves) она становится микроэлектродом после заполнения ее сквозного продольного канала электролитом и образования его контакта (тем или иным способом) с электронно-измерительной схемой.

Образование контакта электролита и микроэлектрода может быть двух типов и зависит от того, какой биологический объект изучается. Первый тип – так называемая **жесткая фиксация микроэлектрода**, которая применяется для внутриклеточных исследований неподвижных тканей или клеток, например, клеток нервной системы. В этом случае микроэлектрод вводится в специальный неподвижный держатель, за-

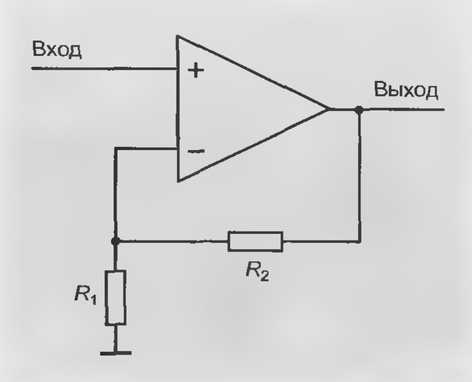


Рис. 12.2. Усилитель биопотенциалов на основе микросхемы

крепленный на микроманипуляторе и заполненный агаром, сваренным на электролите. Контакт агара с электронно-измерительной схемой осуществляется за счет введения в него хлорсеребряного проводника, другой конец которого соединен с проводом входа усилителя.

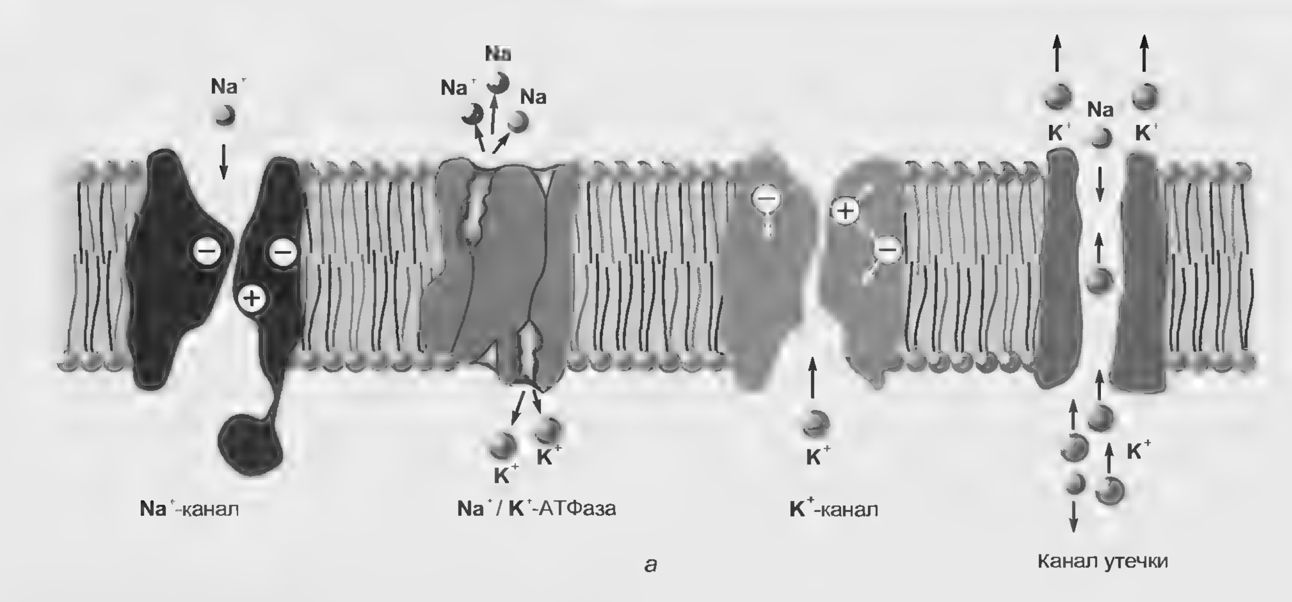
Второй тип – так называемый **плавающий микроэлектрод**, который применяется для внутриклеточных исследований сокращающейся ткани, например, миокарда. В этом случае непосредственно в электролит микроэлектрода вводится хлорсеребряная игла, соединенная с платино-иридиевой проволокой диаметром не более 30 мкм, которая другой стороной связана со входом усилителя.

Для исследований потенциала покоя применяется крайне простая измерительная аппаратура, представляющая собой усилитель на основе микросхемы, имеющей высокое входное сопротивление, на несколько порядков превышающее сопротивление мембраны клетки и микроэлектрода, включенный в режиме повторителя (рис. 12.2).

Положительный вход подобного усилителя подключается к микроэлектроду, а выход – к осциллографу для регистрации внутриклеточного потенциала. Для того чтобы цепь была замкнута, в раствор с тканью вводят так называемый индифферентный электрод. Мы обсуждали, что мембранный потенциал клеток достигает –80 мВ. Разрешающая способность осциллографа вполне позволяет регистрировать такие потенциалы. Подключить микроэлектрод непосредственно к осциллографу нельзя. Для объяснения этого необходимо вновь вернуться к гл. 7 и вспомнить, что входное сопротивление всех осциллографов равно 1 МОм.

12.3.7. Потенциал покоя клетки

Если микроэлектрод, подключенный к измерительной схеме, ввести в физиологический раствор, где расположены ткань или клетки, мембраны которых создают потенциал (рис. 12.3, *а*), и замкнуть цепь через индифферентный электрод, как это показано на рис. 12.3, *б*, то при сбалансированном усилителе и компенсации физи-



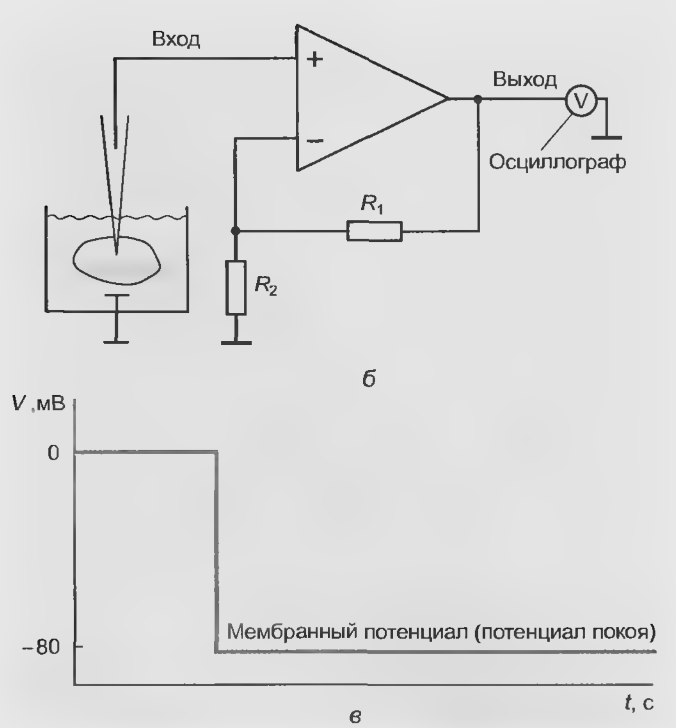


Рис. 12.3. Потенциал покоя. (*а*) Структуры мембраны, формирующие потенциал покоя. Представлена мембрана клетки с Na^+-каналами, K^+-каналами, каналами утечки и Na^+/K^+-АТФазой, которая одновременно выкачивает ионы Na^+ из клетки и вводит ионы K^+ в клетку против его электрохимического градиента. Таким образом осуществляется возникновение негативного внутриклеточного потенциала мембраны клетки — потенциала покоя. Механизм потока ионов Na^+ и K^+ при потенциале покоя определяется каналами утечки, через которые осуществляется незначительный вход ионов Na^+ в клетку и превышающий его выход ионов K^+ из клетки. В покое потенциалуправляемые Na^+-каналы и K^+-каналы закрытые, однако существует гипотеза, что эти каналы стохастически открываются и закрываются («хлопают») и в условиях покоя. Причем вероятность открытия K^+-каналов превышает вероятность открытия Na^+-каналов. (*б*) Измерительная схема. (*в*) Потенциал покоя

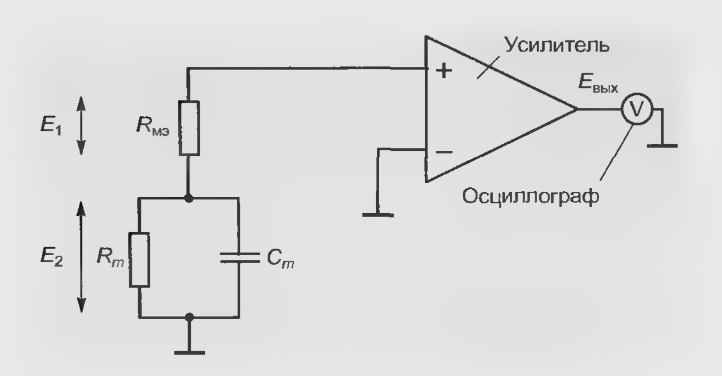


Рис. 12.4. Эквивалентная схема измерения потенциалов клетки: E_1 — микроэлектрод; E_2 — мембрана клетки, являющаяся источником сигнала; $R_{мэ}$ — сопротивление микроэлектрода; R_m — входное сопротивление клетки; C_m — емкость клетки

ко-химических свойств микроэлектрода на экране осциллографа мы будем регистрировать линию, соответствующую измерительному нулю, равному нулю при закороченных входах усилителя.

Теперь подведем при помощи микроманипулятора микроэлектрод вплотную к мембране клетки и проколем ее. На экране осциллографа мы зарегистрируем падение нулевого потенциала и разность потенциалов между внутренней и наружной средами клетки, величина которой для разных клеток лежит в диапазоне от –40 до –80 мВ. Именно эта разность, представленная на рис. 12.3, *в*, является потенциалом покоя клетки.

Эквивалентная электрическая схема, включающая измерительную часть, микроэлектрод и мембрану клетки, представлена на рис. 12.4.

Резюме

1. Движению ионов в клетку или из клетки препятствует плазматическая мембрана. Поскольку мембрана представляет собой липидный бислой, не проницаемый для ионов, можно сказать, что она обладает сопротивлением. И наоборот, мембрана обладает некоторой проводимостью для ионов, которые проходят через ионные каналы.

2. Поскольку мембрана препятствует перемещению ионов, снаружи и внутри клетки находятся одинаковые ионы, но в разных концентрациях.

3. Пассивный ионный транспорт осуществляется через ионные каналы мембраны посредством диффузии по электрохимическому градиенту без затраты энергии.

4. В результате работы электрогенного Na^+/K^+-насоса внутри клетки ионы K^+ присутствуют в большей концентрации, но они стремятся посредством диффузии перейти в область более низкой концентрации, т.е. из клетки во внеклеточную среду по градиенту концентрации. Однако для сохранения равенства положительных и отрицательных зарядов внутри клетки выход во внешнюю среду ионов K^+ должен быть скомпенсирован входом внутрь клетки ионов Na^+.

5. Поскольку мембрана в покое проницаема для Na^+ значительно меньше, чем для K^+, калий должен выходить из клетки по градиенту концентрации. В результате на внешней поверхности мембраны будет накапливаться положительный заряд, а на внутренней – отрицательный.

Вопросы для повторения

1. Как описывается мембранный потенциал в случае простого ионного и доннановского равновесий?
2. Каковы ионные механизмы потенциала покоя?
3. Как описывается поток ионов через мембрану?
4. Что такое диффузионный потенциал?
5. Что такое равновесный потенциал ионов?
6. Чем определяется потенциал покоя?
7. Расскажите об электродвижущей силе для ионов и ионных токах.
8. Расскажите о методах регистрации потенциала покоя клетки.



ГЛАВА

ПОТЕНЦИАЛЫ КЛЕТКИ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ПАССИВНЫМ ИОННЫМ ТРАНСПОРТОМ

В ответ на подпороговый, близкий к порогу и пороговый импульсы электрического тока возникают, соответственно, пассивный электротонический потенциал, локальный ответ и потенциал действия. Хотя механизмы, лежащие в основе этих потенциалов, различаются, все они определяются пассивным ионным транспортом через мембрану.

Помимо **потенциала покоя** (рис. 13.1, *а*), механизм которого мы обсуждали в предыдущей главе, пассивный транспорт ионов через ионные каналы мембраны определяет возникновение еще трех потенциалов, представленных на рис. 13.1. К ним принадлежат **пассивный электротонический потенциал** (рис. 13.1, *б*), **локальный ответ** (рис. 13.1, *в*) и **потенциал действия** (рис. 13.1, *г*). Однако для их возникновения требуется поляризация мембраны клетки. Эта поляризация может осуществляться как внеклеточно, что обычно используют на нервных волокнах, или внутриклеточно, что применяют на клетках. Пассивный электротонический потенциал зарождается при заведомо подпороговом смещении потенциала покоя. Локальный ответ возникает при подпороговом, но близком к порогу смещении потенциала покоя. Наконец, потенциал действия зарождается, когда смещение потенциала покоя доведено до пороговой величины.

Рис. 13.1. Изменение мембранного потенциала (потенциала покоя) в зависимости от силы раздражения. (*а*) Потенциал покоя. (*б*) Пассивный электротонический потенциал. (*в*) Локальный ответ. (*г*) Потенциал действия

13.1. ПАССИВНЫЙ ЭЛЕКТРОТОНИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Пассивный электротонический потенциал возникает в ответ на подпороговый импульс электрического тока, который не приводит к открытию ионных каналов и определяется только **емкостными** и **резистивными свойствами мембраны** клетки. Емкостной компонент мембраны обусловлен исключительно липидным бислоем, а резистивный компонент — белками, образующими ионные каналы и встроенными в липидный бислой. Пассивный электротонический потенциал характеризуется постоянной времени, которая отражает пассивные свойства мембраны.

Как отмечалось выше, мембрана клетки представляет собой липидный бислой с включенными в него белками, часть из которых является ионными каналами, связывающими внутреннюю и внешнюю среду клетки. Липидный бислой можно уподобить конденсатору, две обкладки которого находятся на небольшом расстоянии друг от друга, и при подаче тока одна обкладка заряжается положительно, а другая — отрицательно. Ионные каналы липидного бислоя или, в этом случае, мембраны клетки обладают проводимостью и, следовательно, мембрана характеризуется электрическим сопротивлением (см. рис. 9.2).

На рис. 13.2, *а* приведена блок-схема для регистрации потенциала покоя и его смещения для получения пассивного электротонического потенциала. На рис. 13.2, *б* изображена эквивалентная электрическая схема для небольшого участка клетки, полезная для понимания протекания тока и изменений мембранного потенциала. На подаваемый ток и изменения сопротивления и напряжения она реагирует точно так же, как и мембрана, и в то же время эта схема отображает реальные физические компоненты, которые можно соединить проводниками, проверить в работе и охарактеризовать количественно.

Данная схема включает емкостной компонент мембраны (C_m) и резистивный компонент (R_m), а также учитывает сопротивления внешней среды r_{out} и сопротив-

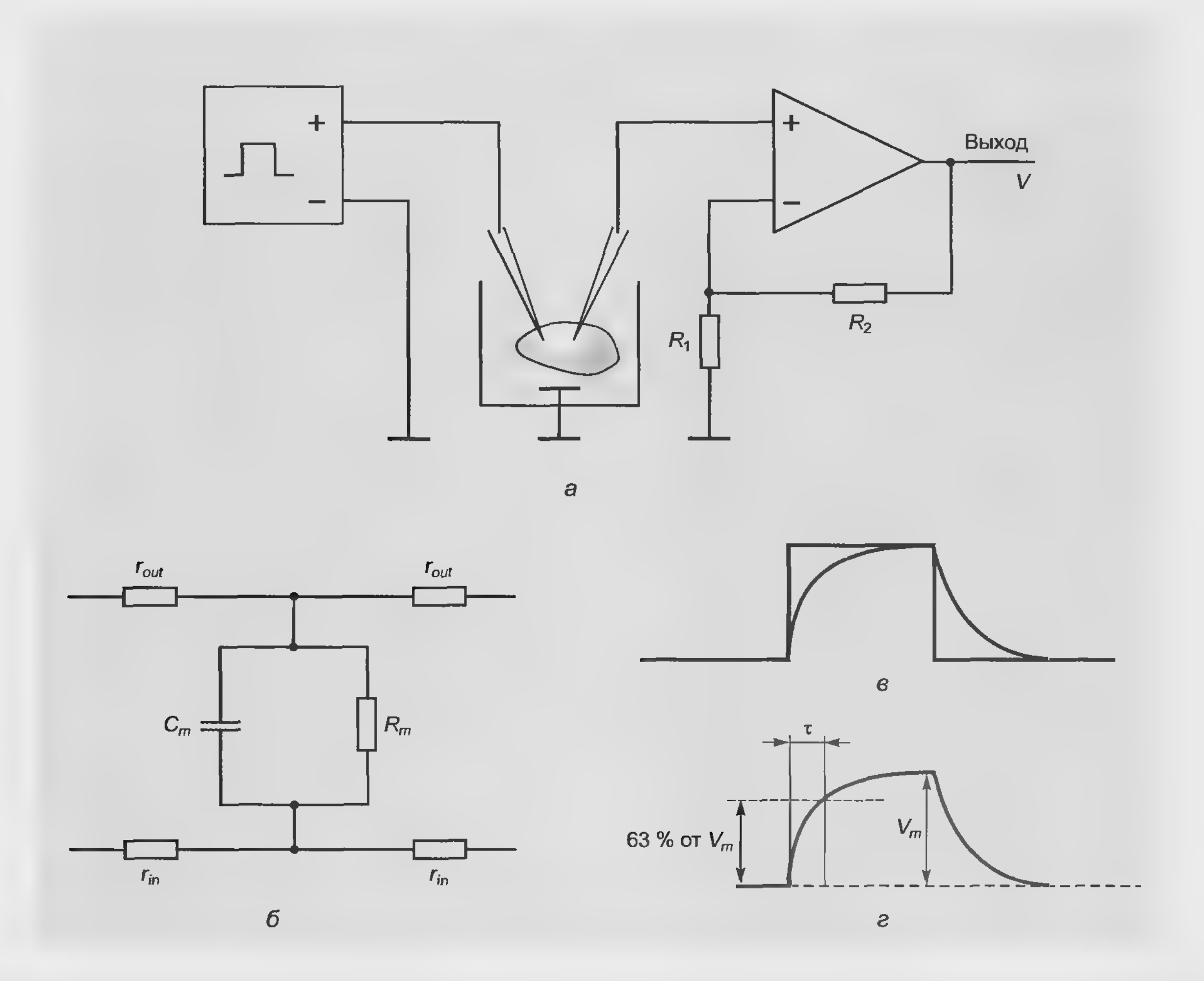


Рис. 13.2. Пассивный элекротонический потенциал, направленный в сторону деполяризации. (*а*) Принципиальная схема регистрации пассивного электротонического потенциала. (*б*) Эквивалентная электрическая схема участка мембраны клетки, демонстрирующая, что пассивный электротонический потенциал определяется только емкостными и резистивными свойствами мембраны. (*в*) Пассивный электротонический потенциал (зеленая кривая), наложенный на раздражающий прямоугольный импульс электрического тока (выполнен красным цветом). (*г*) Параметры пассивного электротонического потенциала: V_m — амплитуда; τ — время релаксации мембраны (время, за которое пассивный электротонический потенциал достигает 63 % амплитуды)

ление цитозоля r_{in}. Поскольку значения r_{out} и r_{in} малы, ими можно пренебречь, хотя это достаточно грубая аппроксимация. Кроме того, r_{out} много меньше r_{in}.

Если на мембрану через один микроэлектрод подать подпороговый прямоугольный импульс электрического тока положительной полярности (рис. 13.2, *в* – импульс красного цвета), то усилитель, подключенный ко второму микроэлектроду, зарегистрирует изменения мембранного потенциала, форма которого отличается от прямоугольника (рис. 13.2, *в* — зеленая кривая). Это и есть пассивный электротонический потенциал (рис. 13.2, *г*). Обсудим механизм его возникновения и его форму.

Итак, если мы подаем на мембрану ток, то его протекание через R_m описывается законом Ома:

$$I_R = \frac{V_m}{R_m},$$

где V_m – потенциал на R_m.

Протекание тока через емкость можно рассчитать следующим образом:

$$I_C = C_m \frac{dV_m}{dt}.$$

Таким образом, для общего тока, текущего в покое через мембрану, получаем

$$I_m = \frac{V_m}{R_m} + C_m \frac{dV_m}{dt}.$$

Емкостной компонент мембраны C_m обусловлен исключительно липидным бислоем, а резистивный компонент R_m – белками, образующими ионные каналы и встроенными в липидный бислой.

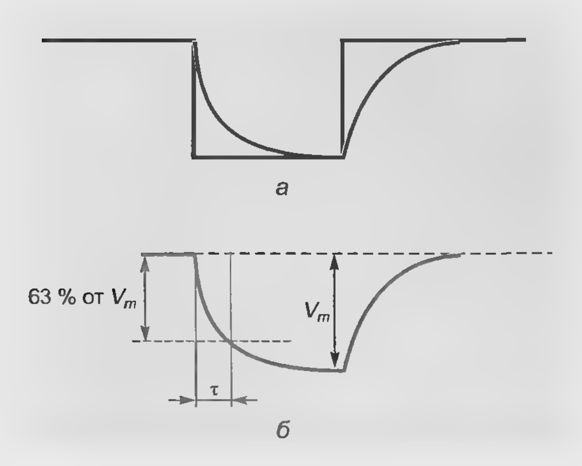


Рис. 13.3. Пассивный электротонический потенциал, направленный в сторону гиперполяризации. (*а*) Пассивный электротонический потенциал (зеленая кривая), наложенный на раздражающий прямоугольный импульс электрического тока (выполнен красным цветом). (*б*) Параметры пассивного электротонического потенциала: V_m — амплитуда; τ — время релаксации мембраны (время, за которое пассивный электротонический потенциал достигает 63 % амплитуды)

Представим это уравнение в виде

$$I_m = \frac{V(t) - V_0}{R_m} + C_m \frac{dV(t)}{dt};\ V(t=0) = V_0$$

или иначе как

$$\frac{IR - (V(t) - V_0)}{RC} = \frac{dV(t)}{dt}$$

и проинтегрируем по времени t

$$dt = \frac{RC dV(t)}{IR - (V(t) - V_0)};$$

$$\int_0^t dt = \int_{V_0}^{V(t)} \frac{RC dV(t)}{IR_m - (V(t) - V_0)};$$

$$\int_0^t dt = RC \int_{V_0}^{V(t)} \frac{d(V(t)/IR)}{1 - \frac{V(t) - V_0}{IR}};$$

$$\int_0^t dt = -RC \int_{V_0}^{V(t)} \frac{d\left(1 - \frac{V(t) - V_0}{IR}\right)}{1 - \frac{V(t) - V_0}{IR}};$$

$$t\Big|_0^t = -RC \ln\left(1 - \frac{V(t) - V_0}{IR}\right)\Bigg|_{V_0}^{V(t)};$$

$$t = -R_m C_m \left[\ln\left(1 - \frac{V(t) - V_0}{IR}\right) - \ln 1\right];$$

$$t = -R_m C_m \ln\left(1 - \frac{V(t) - V_0}{IR}\right);$$

$$V(t) = V_0 + R_m I_m (1 - e^{-\frac{t}{C_m R_m}}),$$

где $R_m C_m = \tau_m$ и называется постоянной времени.

Это уравнение крайне важно, поскольку величины τ_m и R_m можно, в отличие от C_m, зарегистрировать экспериментально и, следовательно, таким образом рассчитать C_m. При помощи постоянной времени и R_m полностью описываются пассивные свойства эквивалентной схемы (или мембраны).

Постоянная времени характеризует временной ход изменений мембранного потенциала, т. е. скорость, с которой он меняется при переходе от одного значения к другому. Постоянная времени мембраны – это время, необходимое для того, чтобы импульс постоянного тока зарядил емкость мембраны на 63 % (см. рис. 13.2, *г*).

Сходная картина возникает, если на мембрану через один микроэлектрод подать аналогичный по силе прямоугольный импульс электрического тока отрицательной полярности (рис. 13.3, *а* – красный цвет). В этом случае пассивный электротонический потенциал будет направлен в отрицательную область (рис. 13.3, *б* – зеленая кривая).

Характерной особенностью пассивного электротонического потенциала будет равенство скоростей нарастания и спада экспоненты.

Для различных клеток значения τ_m варьируются от одной до нескольких сотен миллисекунд, однако для одной и той же клетки эта величина будет равна вне зависимости от длительности и направления поляризующего импульса электрического тока. Это еще одна особенность пассивного электротонического потенциала.

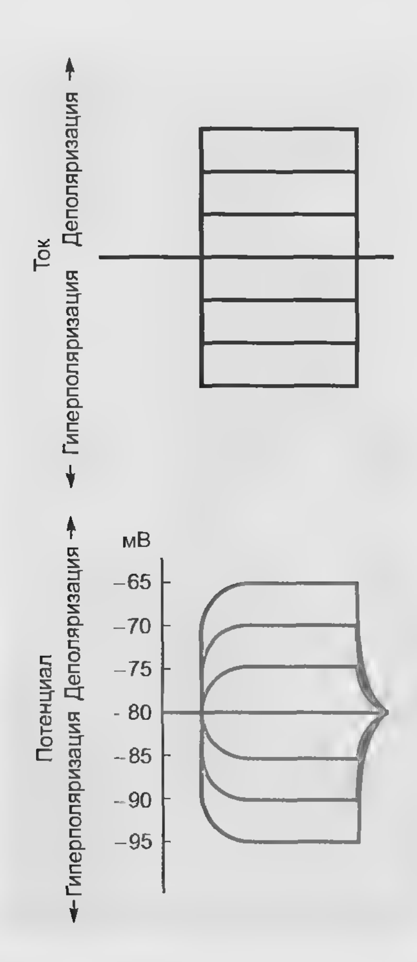
Наконец, если дискретно увеличивать амплитуду поляризующего импульса электрического тока, оставаясь, тем не менее, в подпороговом диапазоне его силы, то амплитуда каждого пассивного электротонического потенциала будет равна амплитуде импульса тока, его вызывающего. В этом проявляется строго линейная зависимость между амплитудами электрического стимула и пассивного электротонического потенциала (рис. 13.4). Значительное увеличение длительности поляризующего импульса не меняет этой закономерности (рис. 13.5). Ранее мы обсуждали, что как только емкость зарядится до потенциала, равного подаваемому на нее, емкостной ток прекратится. Таким образом, она не препятствует изменениям потенциала, а только замедляет его нарастание и падение.

Крайне любопытен вопрос, можно ли подать на клетку прямоугольный импульс электрического тока сверхпороговой амплитуды, т. е. величиной в несколько вольт или даже в несколько десятков вольт, без ущерба для данной клетки? Оказывается можно, если длительность этого импульса будет меньше значения τ_m для данной клетки. В этом случае емкость мембраны не успевает полностью зарядиться и, следовательно, клетка не набирает столь большой потенциал.

Наконец, последняя особенность пассивного электротонического потенциала заключается в том, что в волокне, например аксоне, он распространяется с затуханием, которое характеризует постоянная длины мембраны λ, т. е. расстояние вдоль аксона, на котором напряжение, приложенное в одной точке нейрона, потеряет 63 % (1 – 1/e) своей первоначальной величины.

В заключение, как и в предыдущей главе, рассмотрим методы внутриклеточной поляризации мембраны.

Возможность внутриклеточной поляризации мембраны, включающей деполяризацию и гиперполяризацию, крайне необходима для изучения свойств мембраны. Искусственное смещение мембранного потенциала позволяет не только изучать пассивные электрические характеристики клеток, но и исследовать межклеточное



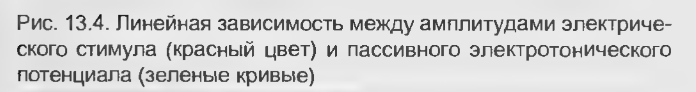


Рис. 13.4. Линейная зависимость между амплитудами электрического стимула (красный цвет) и пассивного электротонического потенциала (зеленые кривые)

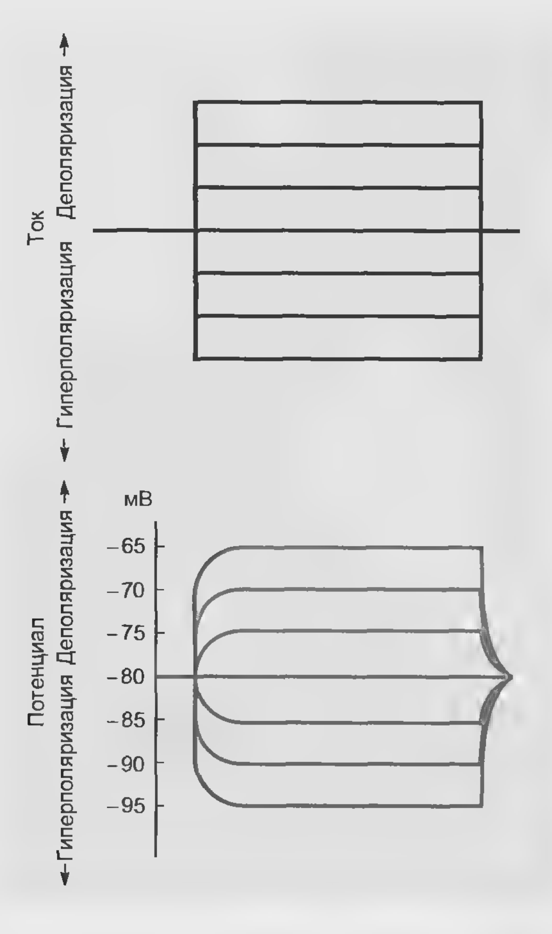


Рис. 13.5. Линейная зависимость между амплитудами электрического стимула (красный цвет) и пассивного электротонического потенциала (зеленые кривые) при выраженном увеличении длительности поляризующего импульса

взаимодействие, осуществляемое непосредственно через высокопроницаемые контакты мембран клеток. Однако возможность внутриклеточной поляризации мембран должна непременно сочетаться с возможностью одновременной регистрации биоэлектрической активности клеток и тех ее изменений, которые возникают вследствие приложения электрического тока.

В наиболее примитивном виде принцип внутриклеточной поляризаций мембран при возможности одновременной регистраций биоэлектрической активности клеток представлен на рис. 13.6.

В этом случае в клетку одновременно вводится два микроэлектрода, один из которых поляризующий, а другой — регистрирующий (рис. 13.6, *а*). На экране двухлучевого осциллографа мы будем видеть процесс, проиллюстрированный на рис. 13.6, *б*, когда на верхнем первом канале регистрируется величина поляризующего сигнала, а на нижнем втором — мембранный потенциал и его искусственное смещение, вызванное поляризацией мембраны. Следует помнить, что прямое подключение поляризующего микроэлектрода к генератору невозможно. Для этого существуют специальные схемы.

Вместе с тем, даже при технически грамотном подходе использование двух микроэлектродов для введения в одну клетку — задача весьма сложная, даже если работа выполняется на гигантских нейронах беспозвоночных. Если же необходимо изучать межклеточное, например, электротоническое, взаимодействие двух нейронов, то в препарат необходимо ввести четыре микроэлектрода (по два в каждую клетку), что практически не выполнимо. В то же время при изучении мелких клеток ввести два микроэлектрода в одну клетку просто невозможно. В этом случае необходимо, чтобы один микроэлектрод выполнял роль и регистрирующего, и поляризующего.

Известны три реальные электронно-измерительные схемы, позволяющие при помощи одного микроэлектрода измерять биоэлектрические параметры клеток и осуществить искусственную поляризацию их мембран. Во-первых, схема попеременного подведения тока и регистрации биопотенциалов клетки. Во-вторых, так называемая мостовая измерительная схема. И, наконец, схема подключения источника напряжения через последовательное сопротивление, выполненная на базе высокоомных радиоэлектронных элементов. Последняя, на наш взгляд, представляет наибольший интерес, поэтому мы остановимся на ней подробно, обсудив, тем не менее, две предыдущие.

Необходимо отметить, что в данной главе мы рассматриваем только те принципы поляризации мембраны клетки, которые используются в эксперементах на ткани и в сочетании со стандартными микроэлектродами.

У изолированных клеток или на тончайших срезах ткани для регистрации биопотенциалов и одновременной поляризации применяются принципиально иные подходы и другая аппаратура. Эти вопросы мы будем обсуждать далее.

13.1.1. Схема попеременного подведения тока и регистрации биопотенциалов клетки

Электронно-измерительная схема этого типа представлена на рис. 13.7. Она позволяет регистрировать биопотенциалы клетки или осуществлять ис-

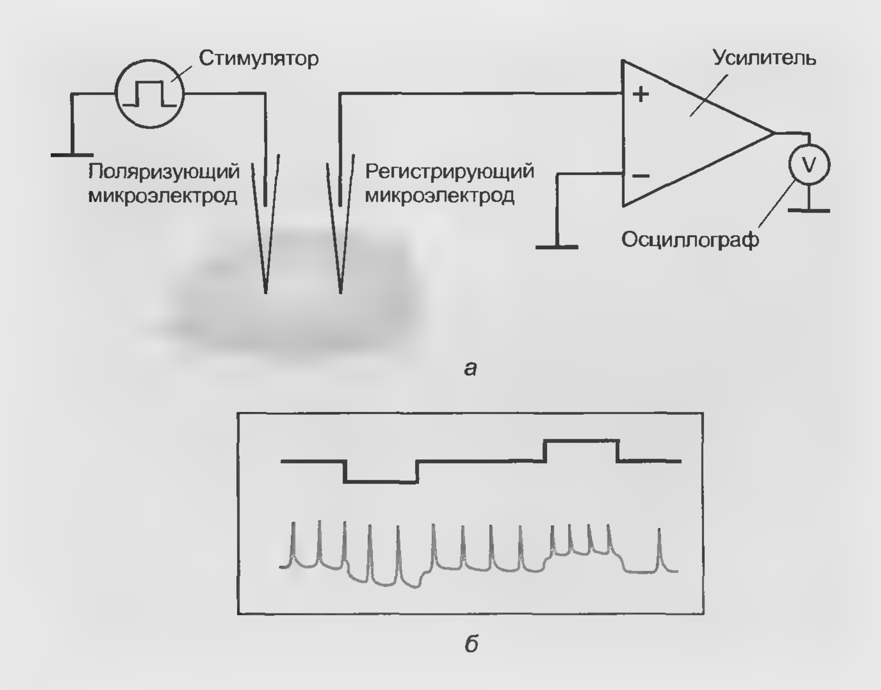


Рис. 13.6. Принцип внутриклеточной поляризации мембраны при одновременной регистрации биоэлектрической активности клеток. (а) Введение в клетку двух микроэлектродов, из которых один поляризующий, а второй регистрирующий. (*б*) Вид записи на экране двухканального осциллографа. Верхняя кривая (красная) — потенциал, подаваемый со стимулятора (гипер- и деполяризация). Нижняя кривая (зеленая) — реакция клетки на внутриклеточную поляризацию (гипер- и деполяризация)

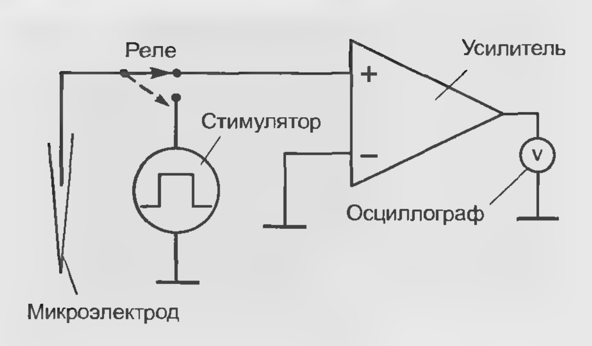


Рис. 13.7. Схема попеременного подведения тока и регистрации биопотенциалов клеток

кусственную поляризацию ее мембраны, поскольку реле подключает микроэлектрод либо к предварительному усилителю, либо к источнику тока. В этом случае в качестве источника тока необходимо использовать управляемый стабилизатор постоянного тока, у которого его амплитуда управляется только величиной командного сигнала и не зависит от сопротивления цепей, подсоединенных к входу стабилизатора. У этой схемы есть существенный недостаток, связанный с тем, что регистрируемая кривая носит фрагментарный характер.

13.1.2. Одновременное измерение биопотенциалов клетки и поляризация ее мембраны

Основная проблема, возникающая при попытке одновременного измерения биопотенциалов клетки и поляризации ее мембраны при помощи только одного микроэлектрода, заключается в следующем. Как показано на рис. 13.8, от источника тока к клетке через микроэлектрод с сопротивлением $R_{мэ}$ к мембране клетки, обладающей емкостью C_m и сопротивлением R_m, подводится ток I. Регистрируемый усилителем потенциал состоит из двух компонент — это падение напряжения на микроэлектроде $E_1 = IR_{мэ}$ и изменение мембранного потенциала клетки E_2, вызванное стимуляцией током. Поскольку величина E_1 не несет информации о состоянии клетки, ее необходимо исключать из сигнала на входе предварительного усилителя электронным вычитанием или прямой компенсацией.

13.1.3. Мостовая измерительная схема

Мостовые измерительные схемы применяли в 60 – 70 гг. прошлого столетия и в настоящее время мало используют. Тем не менее эти схемы позволяли решать проблему одновременной регистрации биопотенциалов клетки и поляризации ее мембраны.

Основная сложность при работе с этой схемой связана с необходимостью баланса моста. Его точный баланс, однако, практически невозможен, поскольку сопротивление микроэлектрода не постоянно. При пропускании тока микроэлектроды проявляют нелинейные свойства. Кроме того, сопротивление микроэлектрода меняется при его введении в клетку.

13.1.4. Схема подключения источника напряжения через последовательное сопротивление

Эта схема представлена на рис. 13.9. Сопротивление R должно быть достаточно высоко, чтобы предотвратить утечку тока из клетки в промежутках между импульсами стимуляции. Для этого оно должно в 20 - 50 раз превышать входное сопротивление клетки.

Сопротивление R должно быть также достаточно высоко для того, чтобы при подаче импульса стимуляции ток не зависел от сопротивления микроэлектрода. Для этого оно должно в 20 – 50 раз превышать сопротивление микроэлектрода.

Обычно требуемая величина R лежит в диапазоне от 10^9 до 10^{10} Ом. Эти резисторы достаточно редки. Кроме того, они требуют специального обращения, так как любое повреждение центрального цветного кольца, пыль или отпечатки пальцев на поверхности и прочее существенно уменьшают их величину.

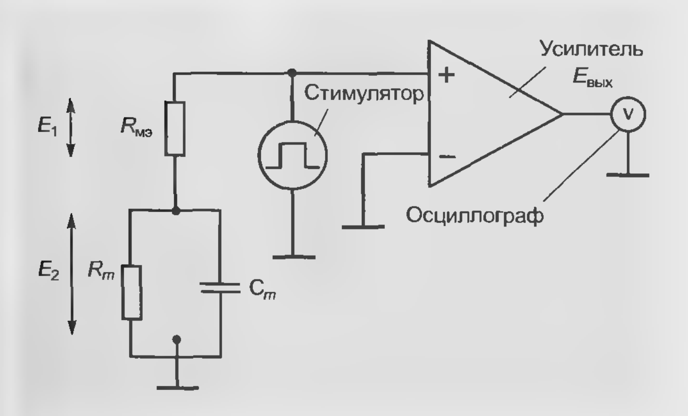


Рис. 13.8. Принцип одновременного измерения биопотенциалов клетки и поляризации ее мембраны

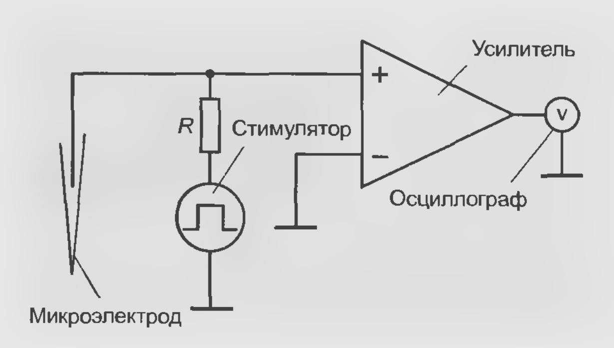


Рис. 13.9. Принцип подключения генератора через последовательное высокоомное сопротивление R ($5 \cdot 10^9$ Ом)

Вместе с тем, эта схема является наиболее практичной, поскольку не требует предварительной настройки и подстройки в процессе эксперимента. Кроме того, со стимулятора можно подавать импульсы любой длительности. При необходимости подавать импульсы тока с быстрыми фронтами нарастания, резистор *R* необходимо подключить в непосредственной близости к микроэлектроду для сведения к минимуму влияния паразитной емкости.

Если применяемое *R* велико, то для получения тока в несколько наноампер необходимо подавать значительное напряжение.

13.2. ЛОКАЛЬНЫЙ ОТВЕТ

При приближении силы раздражителя в виде электрического тока к порогу появляются признаки так называемого локального ответа мембраны, которые заключаются в изменении формы пассивного электротонического потенциала и появлении самостоятельно развивающегося пика относительно небольшой амплитуды, по форме напоминающего S-образную кривую. Это и есть локальный ответ. По мере усиления раздражающего тока амплитуда локального ответа увеличивается нелинейно и может не только достигать критического потенциала, но и превышать его, не перерастая, однако, в потенциал действия. Самостоятельное развитие локального ответа связано с повышением натриевой проницаемости мембраны.

В предыдущем подразделе мы обсудили, что механизм пассивного электротонического потенциала определяется только емкостной компонентой мембраны (C_m), обусловленной исключительно липидным бислоем, и резистивной компонентой (R_m), определяемой встроенными в липидный бислой ионными каналами. При этом в покое ток, протекающий через каналы утечки для ионов Na^+ и K^+, не меняется. Он остается таким же, как и при потенциале покоя. Если дискретно увеличивать амплитуду поляризующего импульса электрического тока, оставаясь в подпороговом диапазоне значений его силы, то амплитуда каждого пассивного электротонического потенциала будет равна амплитуде импульса тока, его вызывающего. В этом проявляется строго линейная зависимость между амплитудами электрического стимула и пассивного электротонического потенциала (рис. 13.10, кривые *1* и *2*). Однако при приближении к порогу появляются первые признаки локального ответа, заключающиеся в изменении формы пассивного электротонического потенциала и появлении самостоятельно развивающегося пика относительно небольшой амплитуды, по форме напоминающего S-образную кривую. Первые признаки локального ответа выявляются при действии стимулов, состав-

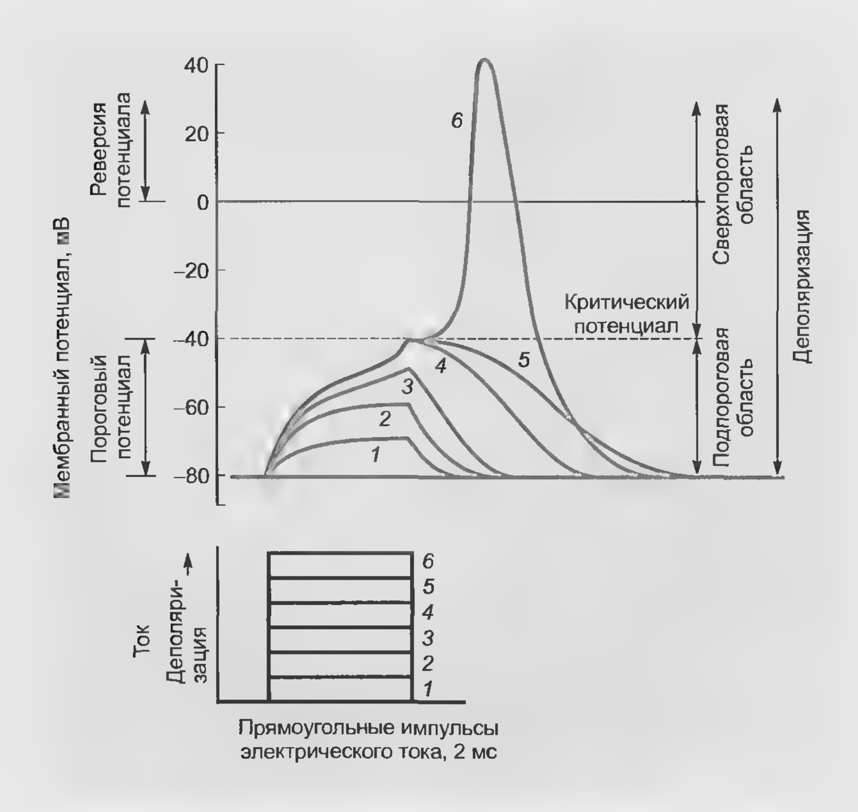


Рис. 13.10. Локальный ответ нервного волокна. Кривые *1*, *2* — пассивный электротонический потенциал, вызываемый увеличивающимися по амплитуде деполяризующими импульсами электрического тока. На кривых *3*, *4* и *5* к нему присоединяется деполяризация в форме локального ответа. При пороговой силе тока локальный ответ перерастает в потенциал действия (кривая *6*). Ступеньки деполяризующих импульсов электрического тока *1*—*6* отмечены красным цветом (с изменениями по Katz B. *Nerve, muscle and synapse*, McGraw-Hill Book Company, 1966)

ляющих приблизительно 75 % пороговой величины (рис. 13.10, кривые *3*, *4* и *5*). По мере дальнейшего усиления раздражающего тока амплитуда локального ответа увеличивается и может не только достигать критического потенциала, но и превышать его.

Таким образом, условно можно говорить, что локальный ответ включает в себя две фазы: фазу пассивного электротонического потенциала, при которой не происходит изменений ионных токов через мембрану, и фазу собственно локального ответа. В последнем случае в механизме деполяризации мембраны наряду с емкостными и резистивными свойствами существенную роль будут играть также изменения ионного транспорта, которые и приводят к самостоятельному изменению потенциала, проявляющегося в форме локального ответа. Сам локальный ответ обусловлен некоторым повышением натриевой проницаемости мембраны через Na^+-каналы, обеспечивающие входящий ток, который (при пороговом раздражителе) вызывает фазу деполяризации потенциала действия. Однако при подпороговом стимуле это повышение проницаемости недостаточно велико для того, чтобы вызвать процесс регенеративной деполяризации мембраны, поскольку открывается лишь небольшая часть Na^+-каналов. Поэтому начавшаяся деполяризация приостанавливается. Далее за счет выхода из клетки ионов K^+ потенциал возвращается на уровень потенциала покоя (рис. 13.11).

Обычно говорят, что в момент, когда деполяризация мембраны, обусловленная суммой пассивного электротонического потенциала и локального ответа, достигает критического уровня, возникает потенциал действия. Однако это чисто теоретическая ситуация. Хотя амплитуда полноценного локального ответа, вызванного подпороговым, но близким к порогу импульсом электрического тока, и превышает пороговый потенциал, однако потенциал действия возникает далеко не всегда. Это связано с двумя причинами. Во-первых, под пороговым потенциалом подразумевается потенциал (а он разный для каждой клетки), при котором открываются все Na^+-каналы, обеспечивающие входящий ток, вызывающий фазу деполяризации потенциала действия (несмотря на то, что обычно клетки не эквипотенциальны). Условно говоря, если разбить мембрану клетки на участки, то для части из них пороговый потенциал будет достаточным для открытия каналов, а для части даже превышать его. Подпороговый, но близкий к порогу импульс электрического тока открывает часть Na^+-каналов, обеспечивающих входящий ток, однако в силу неэквипотенциальности клетки не может активировать их все (именно поэтому применительно ко всей клетке его называют подпороговым). Во-вторых, длительность пика локального ответа, даже превышающего критический потенциал, столь коротка, что не может играть роль полноценного стимула для возникновения потенциала действия.

В отличие от потенциала действия локальный ответ не имеет четкого порога возникновения; он не подчиняется закону «все или ничего» — с увеличением силы раздражителя амплитуда локального ответа растет. Во время локального ответа возбудимость клетки повышена, в то время как потенциал действия сопровождается падением возбудимости.

В естественных условиях организма локальный ответ представляет собой электрофизиологическое выражение местного возбуждения. Он всегда предшеству-

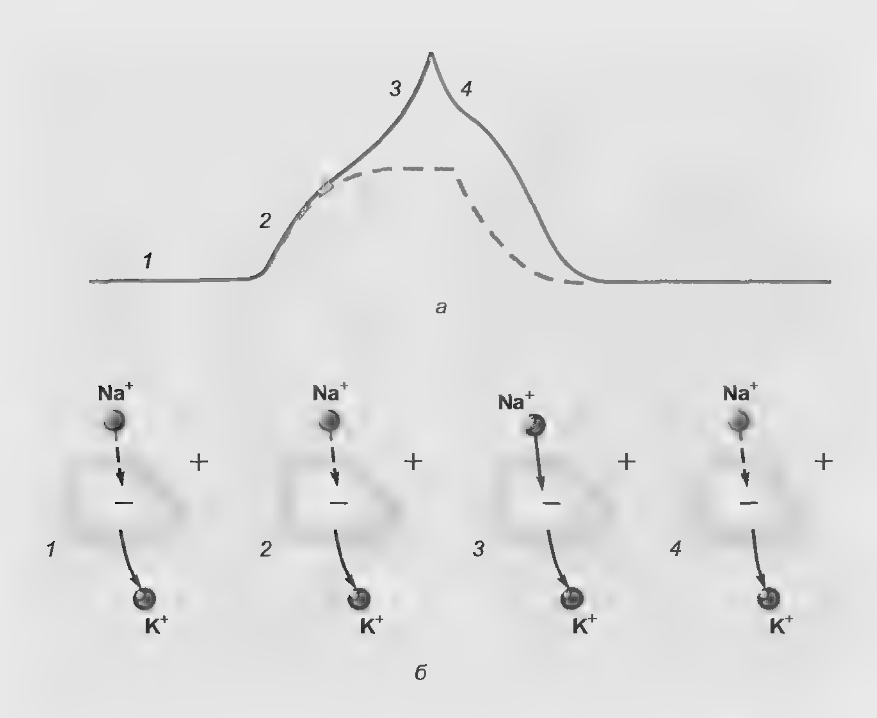


Рис. 13.11. Фазы локального ответа нервного волокна и их природа. (*а*) Фазы локального ответа: *1* — потенциал покоя; *2* — фаза пассивного электротонического потенциала; *3* — фаза самостоятельного развития локального ответа (деполяризация); *4* — реполяризация. Пассивный электротонический потенциал показан пунктирной фиолетовой кривой (*б*) Ионная природа фаз локального ответа

ет потенциалу действия, но может существовать и самостоятельно в виде возбуждающего постсинаптического потенциала – характерного ответа постсинаптической мембраны химического синапса, о чем речь пойдет в следующих разделах.

13.3. ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ

При пороговой величине раздражающего электрического стимула возникает потенциал действия, состоящий из **фаз деполяризации** и **реполяризации**. В основе механизма фазы деполяризации лежит активация всех потенциалуправляемых Na^+-каналов, в результате чего ионы Na^+ пассивным транспортом входят в клетку и возникающий при этом ток ведет к смещению мембранного потенциала в положительную область, где потенциалуправляемые Na^+-каналы инактивируются, а потенциалуправляемые K^+-каналы активируются. В этот момент начинается фаза реполяризации. Ионы K^+ пассивным транспортом выходят из клетки, и возникающий при этом ток ведет к смещению мембранного потенциала в отрицательную область. Фаза реполяризации завершается следовой гиперполяризацией или следовой деполяризацией. Параллельно с потенциалом действия меняется возбудимость клетки, проходя три фазы – повышенной возбудимости, абсолютной и относительной рефрактерности.

В этом подразделе рассматриваются клетки, способные самостоятельно генерировать потенциалы действия и обсуждается реакция этих клеток на длительную искусственную деполяризацию и гиперполяризацию.

13.3.1. Фазы потенциала действия

Если электровозбудимую клетку или нервное волокно подвергнуть действию электрического раздражителя пороговой величины, то возникает возбуждение этого участка, электрофизиологическим выражением которого является потенциал действия. Это возбуждение распространяется по всей мембране и называется распространяющимся.

На рис. 13.12 продемонстрирован потенциал действия и его фазы. Он начинается в результате смещения потенциала покоя (например, от –90 мВ) прямоугольным импульсом электрического тока до уровня критического потенциала (разного для разных типов клеток). После чего в результате изменения ионных токов меняется и сам потенциал клетки, быстро нарастая в положительную область, пересекая 0 мВ и достигая значений, лежащих около +35 мВ (точнее, разных значений для разных типов клеток). Эта фаза называется фазой деполяризации. По достижении пика величина потенциала падает в отрицательную область, вновь пересекая 0 мВ и достигая значений потенциала покоя. Эта фаза называется фазой реполяризации. Превышение потенциала действия над нулевой линией называется **овершутом**.

В процессе реполяризации потенциал действия может возвращаться на уровень потенциала покоя по двум разным ионным механизмам (рис. 13.13). Первый механизм приводит к тому, что от уровня критического потенциала реполяризация медленно и плавно переходит в потенциал покоя. Это **следовая деполяризация** (фиолетовая кривая). При втором механизме реполяризация достигает величины потенциала покоя и продолжается дальше в более отрицательную область, после чего возвращается к уровню потенциала покоя. Это **следовая гиперполяризация** (синяя кривая).

Рассмотрим связь потенциала действия с ионными токами на качественном уровне (рис. 13.14). Мы сознательно упрощаем ситуацию для лучшего понимания вопроса при дальнейшей количественной оценке. На рис. 13.14, *а* схематично продемонстрирован типичный потенциал действия, относящийся, скорее, к нервной ткани. Мы искусственно разбили его на ряд

Овершут
0 мВ
Деполяризация
Реполяризация
E_c
Потенциал покоя
20 мс

Рис. 13.12. Потенциал действия нервной клетки и его главные фазы (E_c — критический потенциал)



Рис. 13.13. Следовые потенциалы в развитии потенциала действия

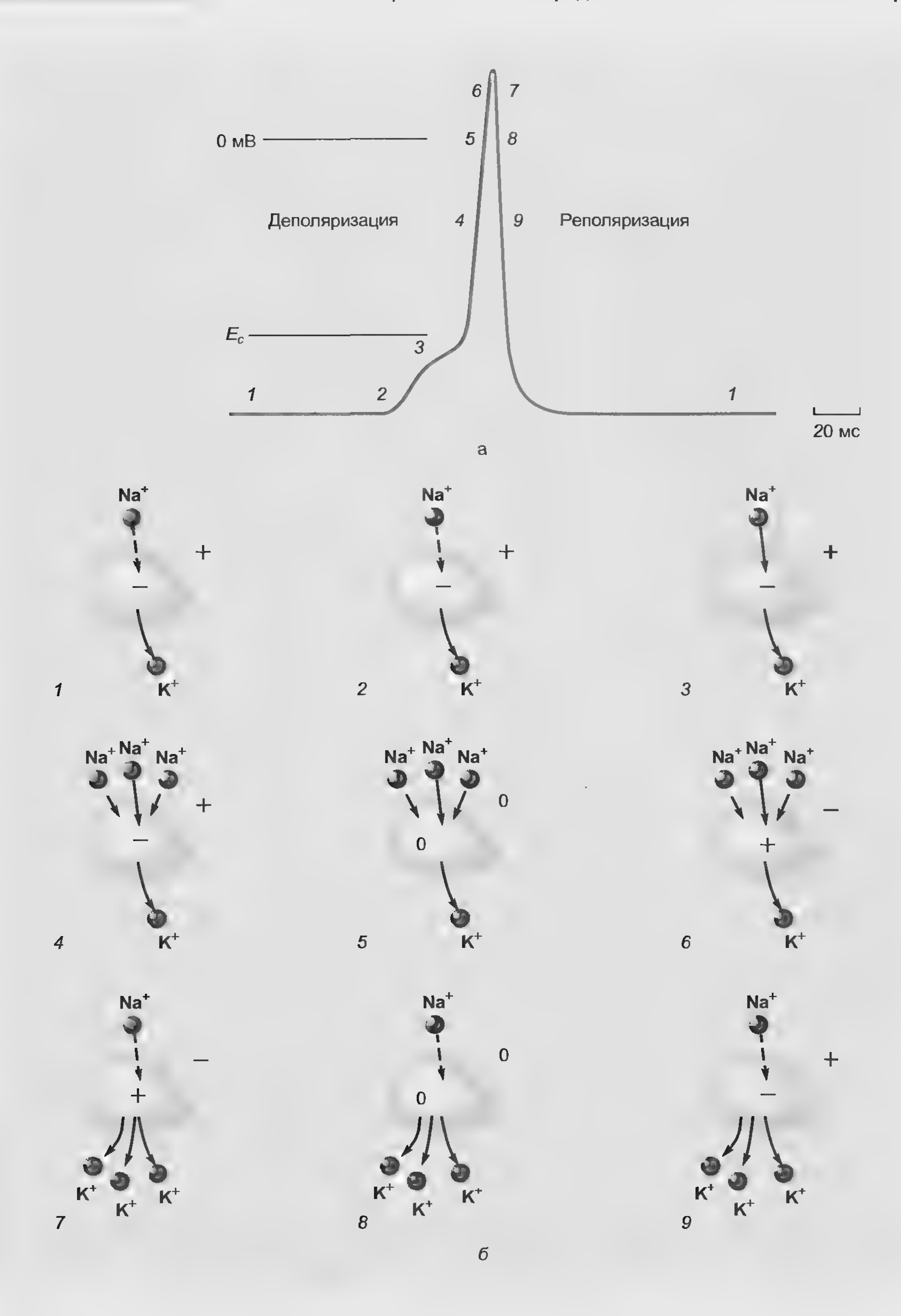


Рис. 13.14. Связь потенциала действия с ионными механизмами на качественном уровне. (*а*) Форма потенциала действия и его основные фазы (деполяризация и реполяризация). (*б*) Ионный механизм потенциала действия (*1* — потенциал покоя; *2* — фаза пассивного электротонического потенциала; *3* — фаза локального ответа; *4*, *5*, *6* — деполяризация; *7*, *8*, *9* — реполяризация)

фаз, которые так или иначе связаны с изменениями ионных токов, обозначенных цифрами. Обсудим эти изменения, продемонстрированные теми же цифрами на рис. 13.14, *б*.

Итак, фаза *1* представляет собой потенциал покоя, механизм которого обсуждался ранее. Он принципиально сводится к незначительному входу ионов Na^+ в клетку и превышающему его выходу ионов K^+ по каналам утечки. При этом мембрана имеет внутри отрицательный заряд, а снаружи – положительный. Фаза *2* представляет собой проявление пассивного электротонического потенциала, который определяется толь-

ко емкостными и резистивными свойствами мембраны и не связан с изменением ионных токов через мембрану. Таким образом, сохраняется незначительный вход ионов Na^+ в клетку (что подчеркивается пунктирной стрелкой) и превышающий его выход ионов K^+ по каналам утечки мембраны. Клетка также имеет внутри отрицательный заряд, а снаружи — положительный. Фаза *3* связана с локальным ответом, при котором происходит некоторое увеличение входа ионов Na^+ в клетку, что на схеме отмечено сплошной стрелкой. Выход ионов K^+ остается без изменений. На этой фазе клетка имеет внутри отрицательный заряд, а снаружи — положительный. Фаза *4* начинается в тот момент, когда смещаемый потенциал мембраны достигает критического уровня. Активируются (открываются) все потенциалуправляемые Na^+-каналы (не каналы утечки) и возникает процесс, который называется активацией входящего Na^+-тока. Ионы Na^+ лавинообразно входят в клетку, что ведет к дальнейшему смещению мембранного потенциала, достигающего нуля. Все это время выход ионов K^+ остается без изменений. Клетка имеет внутри отрицательный заряд, а снаружи — положительный. Отдельно рассмотрим фазу *5*, т.е. ситуацию в нуле. В этот момент потенциалуправляемые Na^+-каналы открыты и ионы Na^+ продолжают входить в клетку. Выход ионов K^+ остается без изменений. Но в клетку вошло так много ионов Na^+, что внутриклеточный отрицательный заряд скомпенсировался, и мембрана клетки становится электронейтральной. Тем не менее, ионы Na^+ продолжают входить в клетку и вносят положительный заряд — фаза *6*. В это время мембрана внутри клетки становится более электроположительной, чем снаружи. Происходит реверсия потенциала, но не реверсия натриевого электрохимического градиента. Равновесный потенциал для натрия равен +55 мВ. Потенциал смещается в более положительную область и может достигнуть (у определенных клеток) величины, равной +35 мВ. Это вызывает инактивацию потенциалуправляемых Na^+-каналов и, соответственно, инактивацию входящего Na^+-тока. Эти же величины потенциала вызывают активацию потенциалуправляемых K^+-каналов и, соответственно, активацию выходящего K^+-тока. Эти процессы знаменуют начало фазы *7*. Поток ионов Na^+ в клетку прекращается, но из клетки интенсивно выходят ионы K^+. На этой фазе мембрана клетки остается более электроположительной внутри клетки, чем снаружи со стороны внеклеточной среды, хотя потенциал стремится в отрицательную область. В итоге выхода ионов K^+ мембранный потенциал уменьшается до нуля — фаза *8*. Благодаря интенсивному выходу ионов K^+ мембрана клетки вновь стала электронейтральной. Далее начинается фаза *9*, при которой выход ионов K^+ привел к тому, что потенциал клетки вновь приобрел электроотрицательность по отношению к внешней среде. Это продолжается до достижения потенциала покоя, величина которого приводит к закрытию K^+-каналов и инактивации выходящего K^+-тока. Клетка возвращается в исходное состояние.

13.3.2. Фазовые изменения возбудимости

Потенциал действия — это электрофизиологическое проявление распространяющегося возбуждения. Механизм распространения возбуждения по клетке, волокну и ткани мы рассмотрим далее. В этом подразделе необходимо изучить фазовые изменения возбудимости и связать их с фазами потенциала действия для клеток разных тканей.

Во время потенциала действия возбудимость любой клетки меняется, что определяется теми механизмами, которые лежат в основе генерации этого потенциала. Обычно выделяют несколько фаз, отражающих изменения возбудимости клетки в данный момент времени потенциала действия: фазу нормальной возбудимости, характерную для периода покоя клетки, фазу повышенной возбудимости, фазу абсолютной рефрактерности, когда клетку возбудить невозможно, и, наконец, фазу относительной рефрактерности, когда клетка принципиально может быть возбуждена.

На рис. 13.15, *а* в верхней части представлен теоретический потенциал действия, сходный с потенциалом действия нервного волокна, а в нижней части синхронно показаны фазовые изменения возбудимости. Для того чтобы понять, как меняется возбудимость в разные фазы потенциала действия, удобно использовать тестовый импульс электрического тока прямоугольной формы с амплитудой, лежащей в диапазоне от величины потенциала покоя до критического потенциала. Если подобный импульс подать на клетку на фоне потенциала покоя, ответом будет полноценный потенциал действия. Следовательно, на уровне потенциала покоя мембрана клетки имеет нормальную возбудимость (принятую условно за 100 %). Далее, для того чтобы возбудить клетку на уровне фазы пассивного электротонического потенциала, требуется прямоугольный импульс меньшей амплитуды, а на уровне фазы локального ответа — еще меньшей амплитуды. Следовательно, возбудимость будет увеличиваться синхронно с этими двумя фазами потенциала действия. Далее начинается фаза деполяризации потенциала действия, в основе которой лежит открытие всех потенциалуправляемых Na^+-каналов. В данный период именно из-за активации этих каналов клетку невозможно вторично возбудить, т.е. возбудимость сразу же падает до 0 % и начинается поддерживаемая фаза абсолютной рефрактерности. Период длится до того момента, пока реполяризация потенциала действия не пересечет нулевую линию. Чем ближе реполяризация подходит к уровню потенциала покоя, тем проще вторично вызвать процесс возбуждения мембраны клетки, так как все это время мембрана находится в фазе относительной рефрактерности. Наконец, реполяризация пересекает потенциал покоя. Если в этой точке мы подадим тестовый импульс, ответом будет полноценный потенциал действия. Следовательно, при возврате к уровню потенциала покоя возбудимость будет вновь нормальной и равной 100 %.

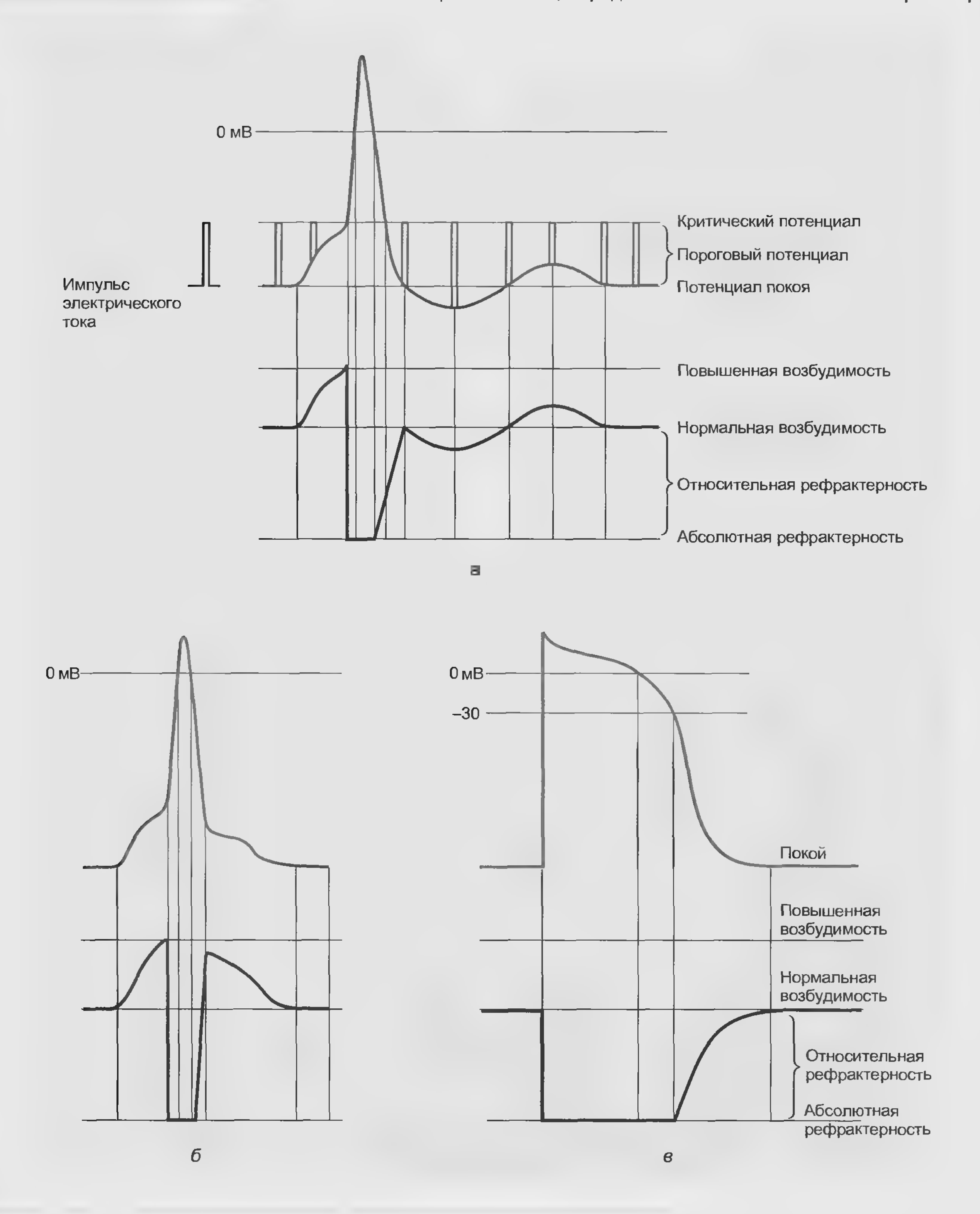


Рис. 13.15. Фазовые изменения возбудимости (синие кривые) и их связь с потенциалами действия (зеленые кривые) трех типов клеток: нервной (а) мышечной (б) и миокардиальной (в). При потенциале покоя возбудимость принята за 100 %, во время фазы абсолютной рефрактерности — за 0 %. Тестовый импульс электрического тока прямоугольной формы выделен красным цветом

Далее рассмотрим, как меняется возбудимость мембраны при двух следовых процессах, протекающих на рис. 13.15, *а* последовательно: сначала следовая гиперполяризация, затем следовая деполяризация.

Чтобы вызвать процесс возбуждения на фоне нарастающей следовой гиперполяризации, нам потребуются все бóльшие и бóльшие по амплитуде электрические импульсы. Следовательно, при нарастании следовой гиперполяризации возбудимость будет уменьшаться. При ее возврате к уровню потенциала покоя амплитуда импульсов, требуемых для возбуждения мембраны клетки, будет уменьшаться, пока не достигнет исходной в точке пересечения следовой гиперполяризации с уровнем потенциала покоя. Следовательно, возбуди-

мость будет возрастать, пока не достигнет исходной величины в этой же точке.

Чтобы вызвать процесс возбуждения в фазу следовой деполяризации потенциала действия, нам потребуются все меньшие и меньшие по амплитуде электрические импульсы. Следовательно, возбудимость мембраны клетки будет повышенной. При возврате следовой деполяризации к уровню потенциала покоя амплитуда импульсов, требуемых для возбуждения мембраны клетки, будет увеличиваться, пока не достигнет исходной в точке пересечения следовой деполяризации с уровнем потенциала покоя.

Сходным образом можно описать фазовые изменения возбудимости поперечно-полосатой мышечной клетки (рис. 13.15, *б*) и миокардиальной клетки (рис. 13.15, *в*). В последнем случае фаза относительной рефрактерности начинается позже, поскольку выход из инактивации Na^+-каналов начинается приблизительно с –30 мВ. Разумеется, оба этих типа потенциалов действия представлены схематично.

13.3.3. Типы биоэлектрической активности на примере нервных клеток

Мы рассмотрим типы биоэлектрической активности только нервных клеток, поскольку данные об этом для клеток других тканей (например, миокардиальной или мышечной) изложены в соответствующих разделах. Выше мы рассматривали потенциал действия, вызванный искусственной внутриклеточной деполяризацией. Он возникал у клеток с неменяющимся потенциалом покоя. Такие клетки, которые самостоятельно не генерируют потенциалы действия, называются молчащими (рис. 13.16). Это первый тип биоэлектрической активности нейронов.

Ко второму типу биоэлектрической активности клеток относятся нейроны, способные самостоятельно генерировать потенциалы действия. Механизмы этой генерации мы рассмотрим в следующих главах, а сейчас обратимся исключительно к феноменологической стороне вопроса. К этому типу относятся клетки, ге-

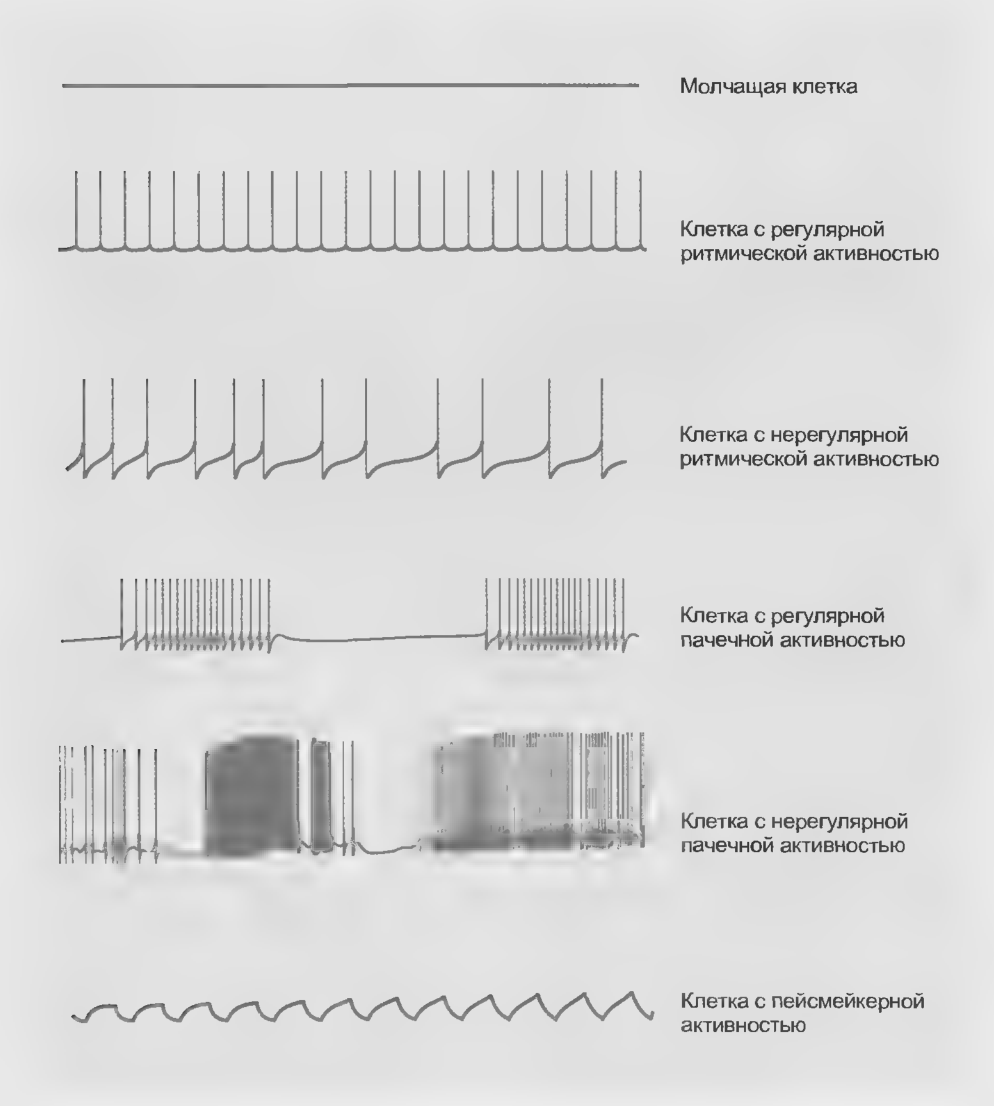


Рис. 13.16. Типы биоэлектрической активности нервных клеток (по Kandel E.R. *Cellular basis of behavior*. W.F. Freeman and Company, 1976)

нерирующие регулярную ритмическую активность (см. рис. 13.16), нерегулярную ритмическую активность (см. рис. 13.16), и регулярную пачечную (несколько потенциалов действия — «пачка», после чего наблюдается короткий период покоя) активность. При этом количество потенциалов действия в пачке и межпачечные интервалы одинаковые (см. рис. 13.16). Наконец, это клетки, генерирующие нерегулярную пачечную активность. При этом количество потенциалов действия в пачке, частота их возникновения и межпачечные интервалы разные (см. рис. 13.16).

К третьему типу биоэлектрической активности клеток относятся нейроны, способные самостоятельно генерировать флуктуации потенциала покоя, не достигающие критического потенциала (см. рис. 13.16). Обычно эти флуктуации бывают синусоидальной или пилообразной формы. Только редкие осцилляции могут достигнуть порога и вызвать генерацию одиночных потенциалов действия. Этот тип потенциалов называется пейсмейкерным. К сожалению, как в отечественной, так и в зарубежной литературе этот термин несет две смысловые нагрузки. Во-первых, пейсмейкерными называются клетки, генерирующие истинный пейсмейкерный потенциал, показанный на рис. 13.16. Во-вторых, так называют клетки, способные к самостоятельной генерации потенциалов действия. В таком смысле этот термин особенно прижился в терминологии по электрофизиологии сердца, с чем читателю придется столкнуться далее.

13.3.4. Влияние долго длящейся поляризации на биоэлектрическую активность клеток

Нервные клетки на своей поверхности имеют огромное количество синапсов. Они подвержены воздействию достаточно долго длящейся деполяризации или гиперполяризации, возникающих на постсинаптической мембране в результате синаптического влияния. Поэтому анализ долго длящейся поляризации на биоэлектрическую активность клеток имеет важное значение для понимания многих процессов «поведения» отдельных клеток и их межклеточного взаимодействия.

Большинство нервных клеток на стимуляцию постоянным деполяризующим электрическим током отвечает ритмическими разрядами потенциалов действия, и наоборот, аппликация постоянного гиперполяризующего электрического тока ингибирует возникновение потенциалов действия. Исследование этих процессов, как отмечалось, представляет значительный интерес, поскольку они моделируют активацию или ингибирование ритмических разрядов клеток в естественных условиях при действии трансмиттеров.

Рассмотрим сначала влияние деполяризующего тока, продемонстрированное на рис. 13.17, *а*. Как было показано выше, клетка отвечает генерацией потенциала действия на пороговый импульс раздражающего тока. Почему же на длительный деполяризующий импульс электрического тока возникает только один потенциал действия (рис. 13.17, *а 1*)? Дело в том, что порог для возникновения повторного ответа выше, чем для генерации одиночного потенциала действия. Основа механизма этого процесса в том, что после окончания первого потенциала действия сопротивление мембраны обычно снижено за счет высокой проводимости для ионов K^+, поэтому раздражающий ток из порогового превращается в подпороговый. Кроме того, продолжающаяся деполяризация препятствует полному устранению инактивации Na^+-каналов. Если эти изменения небольшие, они могут быть скомпенсированы увеличением силы тока раздражающего импульса (рис. 13.17, *а 2*), что приведет к появлению нескольких потенциалов действия. Еще большее повышение силы тока приведет к генерации ритмической активности (рис. 13.17, *а 3*). Дальнейшее дискретное увеличение силы деполяризующего тока до определенного предела приведет к учащению ритмического разряда и увеличению числа импульсов в нем (не показано). Однако при дальнейшем увеличении силы деполяризующего тока разряд потенциалов действия укорачивается и уменьшается по амплитуде (рис. 13.17, *а 4* и *5*) вплоть до полного прекращения генерации потенциалов действия (рис. 13.17, *а 6*). Причиной этого является инактивация Na^+-каналов.

Если исходно исследовалась клетка, генерирующая потенциалы действия, то во всех случаях после прекращения длительной деполяризации наблюдается период **постактивационного торможения**, при котором клетка не генерирует потенциалы действия самопроизвольно. Время постактивационного торможения тем больше, чем больше была амплитуда стимулирующего тока. После этого клетка постепенно восстанавливает свой ритм.

Влияние длительного гиперполяризующего тока, продемонстрированное на рис. 13.17, *б*, обычно рассматривается применительно к нейронам, обладающим спонтанной активностью (т. е. возможностью самопроизвольно генерировать потенциалы действия). Увеличение гиперполяризации клетки (рис. 13.17, *б 1*, *2*, *3*) приводит к уменьшению частоты спайковой активности и увеличению амплитуды потенциалов действия за счет удаления от величины критического потенциала (вспомним рис. 8.2) вплоть до полного прекращения генерации этих потенциалов (рис. 13.17, *б 4*).

Во всех случаях после прекращения длительной гиперполяризации наблюдается период **посттормозной активации**, при котором клетка самопроизвольно с более высокой частотой, чем исходная, генерирует потенциалы действия. Время посттормозной активации тем больше, чем больше была величина гиперполяризующего тока. После этого клетка постепенно восстанавливает свой ритм.

Эти и другие механизмы, связанные с самопроизвольной генерацией потенциалов действия, станут более понятными после рассмотрения вопросов, связанных с ионными токами через мембрану.

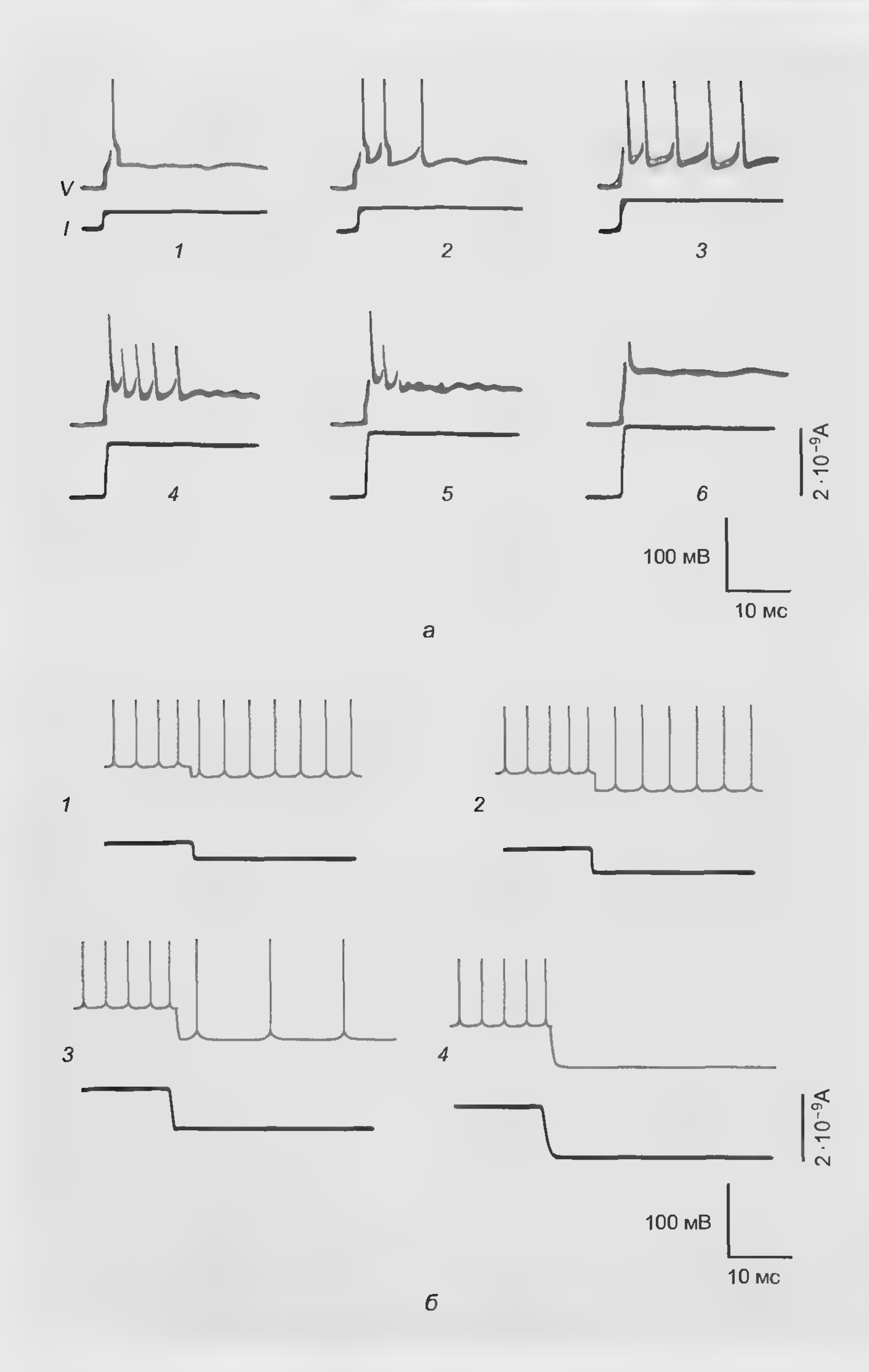


Рис. 13.17. Влияние искусственной долго длящейся деполяризации (*а*) и гиперполяризации (*б*) различной силы (красный цвет) на биоэлектрическую активность нервной клетки (зеленые кривые) (по Ходоров Б. И. Проблема возбудимости. М: Медицина,1969)

Резюме

1. Помимо потенциала покоя пассивный транспорт ионов через ионные каналы мембраны определяет возникновение еще трех потенциалов: пассивного электротонического потенциала, локального ответа и потенциала действия.

2. Для возникновения этих потенциалов требуется поляризация мембраны клетки, причем пассивный электротонический потенциал возникает при подпороговом смещении потенциала покоя, локальный ответ - при подпороговом, но близком к порогу смещении потенциала покоя, а потенциал действия возникает, когда смещение потенциала покоя доведено до пороговой величины.

3. Пассивный электротонический потенциал, возникающий в ответ на подпороговый импульс электрического тока, который не приводит к открытию ионных каналов и определяется только емкостными и резистивными свойствами мембраны клетки.

4. При приближении к критическому потенциалу возникают первые признаки локального ответа, которые заключаются в изменении формы пассивного электротонического потенциала и появлении самостоятельно развивающегося

ника относительно небольшой амплитуды, по форме напоминающего S-образную кривую. Этот пик связан с изменением проводимости мембраны для ионов.

5. При пороговой величине раздражающего электрического стимула возникает потенциал действия, состоящий из двух принципиальных фаз — деполяризации и реполяризации. Развитие потенциала действия определяется активацией и инактивацией ионных каналов и появлением токов, текущих через них.

Вопросы для повторения

1. Нарисуйте эквивалентную электрическую схему, которая позволяет анализировать пассивный электротонический потенциал. Как элементы этой схемы связаны со структурами мембраны клетки?

2. Нарисуйте пассивный электротонический потенциал в ответ на подпороговый импульс положительной и отрицательной полярности и объясните его механизм возникновения.

3. Как в эксперименте на клетке зарегистрировать пассивный электротонический потенциал? Какие методы внутриклеточной поляризации мембраны клетки вы знаете?

4. Что характеризует постоянная времени и каким уравнением она описывается? Выведите это уравнение.

5. Нарисуйте локальный ответ клетки. Расскажите, как его зарегистрировать, из каких фаз он состоит, и расскажите о механизме его возникновения.

6. Нарисуйте потенциал действия клетки. Расскажите как его зарегистрировать, из каких фаз он состоит, и расскажите о механизме его возникновения.

7. Охарактеризуйте фазовые изменения возбудимости.

8. Какие типы биоэлектрической активности нервных клеток вы знаете?

9. Как влияет долго длящаяся поляризация на биоэлектрическую активность клеток?

14 ГЛАВА ИОННЫЕ ТОКИ

Электрическое поведение мембраны можно описать дифференциальным уравнением для общего тока, текущего через нее. Если потенциал будет равен константе, то емкостная компонента уравнения будет равна нулю, а резистивная будет соответствовать ионным токам, текущим через мембрану. На базе этого принципа был создан метод фиксации потенциала на мембране, позволяющий регистрировать текущие через нее токи. Был зарегистрирован ток, направленный внутрь клетки (т. е. вход катионов в цитоплазму), и ток, направленный наружу (т. е. выход катионов из клетки). Было установлено, что входящий ток обусловлен ионами Na^+ и блокируется тетродотоксином, а выходящий обусловлен ионами K^+ и блокируется тетраэтиламмонием. Дальнейший анализ показал, что у различных клеток потенциалы действия и их фазы определяются разными токами.

Современные представления о механизмах генерации потенциала действия сформировались на основе результатов уникальных исследований, проведенных на гигантском аксоне кальмара. Его диаметр обычно равен 1 мм, а длина достигает 10 см. Это позволило А. Л. Ходжкину, А. Ф. Хаксли (A. F. Huxley) и Б. Катцу в середине прошлого столетия выполнить весьма специфические и крайне сложные эксперименты, которые в те времена не могли быть поставлены на самих клетках.

Известно, что электрическое состояние мембраны можно описать обыкновенным дифференциальным уравнением для общего тока, текущего в покое через мембрану,

$$I_m = \frac{V_m - V_{покоя}}{R_m} + C_m \frac{dV_m}{dt} = g_m \Delta V_m + C_m \frac{dV_m}{dt}. \quad (14.1)$$

Однако это выражение можно представить и как

$$I_m = I_i + C_m \frac{dV_m}{dt}, \quad (14.2)$$

где I_i — трансмембранный ионный ток, который становится простой функцией проводимости мембраны (g_m) и напряжения (ΔV_m).

Если, основываясь на этом уравнении, к мембране подключить измеритель потенциала с высоким входным сопротивлением, то суммарный ток через мембрану $I_m = 0$. В этом случае, как следует из уравнения 14.2, дифференцируя амплитуду нервного импульса по времени, можно измерить ионный ток, протекающий при электрическом возбуждении как

$$I_i = C_m \frac{dV_m}{dt}. \quad (14.3)$$

Однако такой метод не позволяет разделить и количественно описать различные компоненты ионной проводимости, участвующие в генерации потенциала действия.

Принципиальный вклад в решение этих задач внес К. Коул (K. Cole, 1949), разработавший метод введения в волокно электрода, служившего как для измерений мембранного потенциала, так и для подачи импульсов стимулирующего тока. Как это часто бывает, К. Коул не оценил возможных перспектив разработанного им метода. Усовершенствовали эту методику А. Л. Ходжкин, А. Ф. Хаксли и Б. Катц и назвали ее методом фиксации потенциала (voltage clamp). Авторы ввели в волокно вдоль оси два электрода, один из которых служил для регистрации мембранного потенциала, а второй — для подачи импульсов стимулирующего тока, и спустя только три года опубликовали серию статей, ставших теперь классическими. При помощи этого метода в дальнейшем было получено огромное количество экспериментальных данных.

В целом метод основывался на том, что в известном выражении 14.2

$$I_m = I_i + C_m \frac{dV_m}{dt}$$

емкостной ток $C_m \frac{dV_m}{dt}$ становится равным нулю, если V_m задать равным константе. При этом I_m становится равным I_i, т. е. ионный ток оказывается выведенным во внешнюю измерительную цепь.

Технически это достигалось достаточно просто. К мембране подключался управляемый источник напряжения, способный за короткое время изменить мембранный потенциал до нового заданного постоянного значения (быстро перезарядить мембранную емкость). Как только достигалось это фиксированное значение, емкостной ток $C_m \frac{dV_m}{dt}$ становится равным нулю, а I_m равным I_i.

Метод фиксации потенциала позволяет зарегистрировать ионные токи, разделить на компоненты и измерить вольтамперные характеристики отдельных элементов ионной проводимости мембраны.

Техническая сторона метода представлена в виде схемы на рис. 14.1. Электроды *C* и *D* связаны с входом усилителя напряжения, и соединенный с ним осциллограф регистрирует мембранный потенциал. С помощью электронной схемы с обратной связью этот потенциал можно длительное время фиксировать (или под-

держивать) на любом уровне путем пропускания тока необходимой величины между электродами *A* и *B*, поэтому он называется поддерживаемым потенциалом (holding potential). При помощи генератора прямоугольных импульсов электрического тока на участке мембраны его можно смещать до некоторой новой величины и удерживать на этом уровне также с помощью электронной схемы с обратной связью. Ток, протекающий через этот участок мембраны при поддерживаемом потенциале или под влиянием приложенного напряжения, измеряют отдельным усилителем тока, который также подсоединен к осциллографу. Эта характерная для экспериментов на аксонах схема, которая используется и в настоящее время. Именно с ее помощью А. Л. Ходжкин, А. Ф. Хаксли и Б. Катц описали ионные токи гигантского аксона кальмара, а затем Б. Франкенхаузер (B. Frankenhaeuser) применил этот метод к перехвату Ранвье, обнаружив некоторые несущественные отличия его токов по сравнению с токами у гигантских аксонов.

До введения этого метода анализ процесса электрического возбуждения в нервных волокнах упирался в вопрос распространения возбуждения по волокну. Любая попытка количественно описать его приводила к необходимости решать кабельные уравнения в частных производных. Исходя из этого математического подхода и были разработаны первые эксперименты на аксоне кальмара. Для того чтобы заставить всю мембрану аксона возбуждаться синхронно, внутрь него был введен проводящий осевой электрод. Мембрана представлялась в виде эквивалентной схемы с распределенной емкостью и ионной проводимостью.

Когда импульс распространяется по нервному волокну, потенциал внутри волокна зависит от времени и расстояния, и через все элементы кабеля текут изменяющиеся во времени токи. Метод фиксации потенциала упрощает эту ситуацию. Во-первых, все участки внутри аксона соединены металлическим проводником, так что в принципе нет никаких проблем, связанных с токами, распространяющимися вдоль волокна. Следовательно, вместо того, чтобы иметь дело с кабелем, можно рассматривать нерв как изолированный отрезок мембраны. Во-вторых, можно контролировать напряжение на мембране, произвольно менять его величину и ступенчато смещать мембранный потенциал.

Результат применения метода фиксации потенциала представлен на рис. 14.2. На мембране поддерживается определенный потенциал (holding potential), равный, например −60 мВ. Если при помощи прямоугольного импульса электрического тока сместить мембранный потенциал (деполяризовать мембрану) до 0 мВ, то в зарегистрированном токе можно различить три отдельные фазы. Вначале наблюдается так называемый емкостной ток, т.е. мгновенный пик тока (выделен зеленым цветом), направленного наружу, который обусловлен разрядом мембранной емкости. Поскольку она оказывается полностью разряженной, последующий ток определяют ионы, проходящие через ионные каналы. Вторая фаза представляет собой ток, направленный внутрь клетки

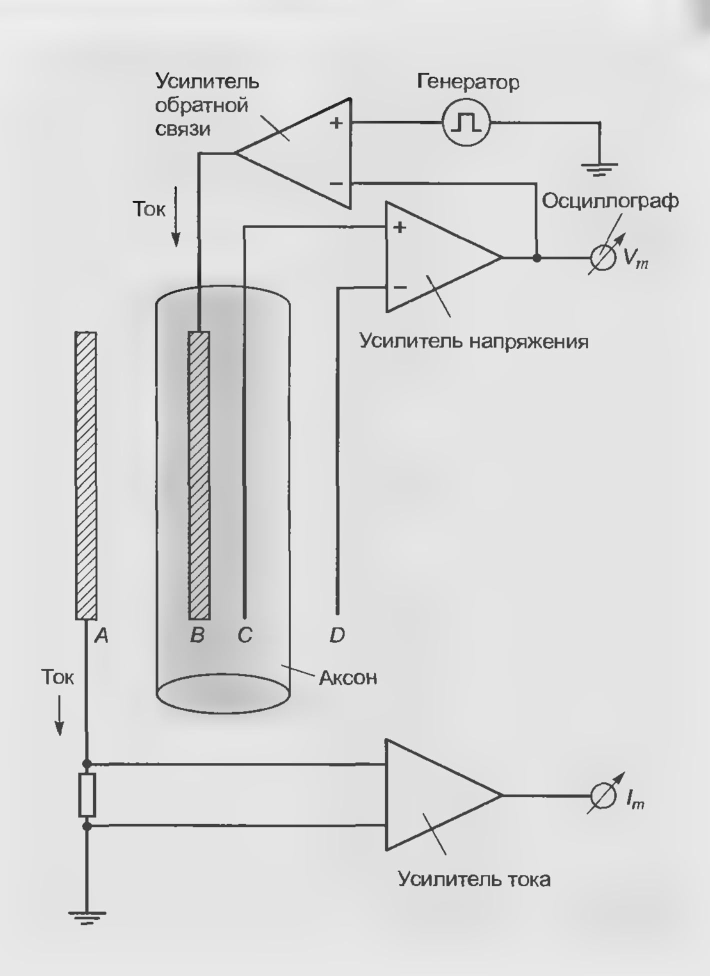


Рис. 14.1. Метод фиксации потенциала применительно к аксону кальмара. Мембранный потенциал (V_m) регистрируется между электродами *C* и *D* и подается на усилитель потенциала, связанный с осциллографом. С помощью электронной схемы с обратной связью он поддерживается на необходимом экспериментатору уровне путем пропускания тока между электродами *A* и *B*. При помощи генератора прямоугольных импульсов электрического тока поддерживаемый потенциал можно смещать до некоторой новой величины и удерживать на этом уровне также с помощью электронной схемы с обратной связью. Ток, протекающий через этот участок мембраны при поддерживаемом потенциале или под влиянием приложенного напряжения (I_m), измеряют отдельным усилителем тока, также связанным с измерительным прибором (из Kanbel E. R. *Cellular basis of behavior*. W. F. Freeman and Company, 1976)

(входящий ток I_{in}), т. е. вход катионов в цитозоль через ионные каналы мембраны. Эта фаза относительно кратковременна и переходит в третью фазу тока, который течет из клетки (выходящий ток I_{out}) до тех пор, пока импульс электрического тока поддерживает деполяризацию мембраны.

Если мембрана резко деполяризована (рис. 14.3), общий ионный ток (т.е. текущий после почти мгновенного разряда емкости) состоит из двух фаз — входящего и выходящего токов (синяя кривая). Поскольку ионный ток определяется ионами Na^+ и K^+ и зависит от их концентраций, то изменяя концентрацию этих ионов, его можно разделить на компоненты, как это показано и описано на рис. 14.3. Было установлено, что если все ионы Na^+, находящиеся во внешней среде, заменить на

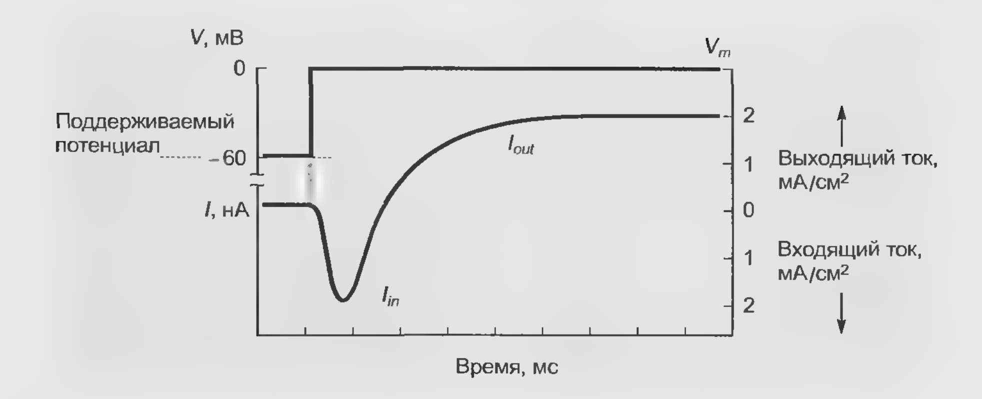


Рис. 14.2. Ток, протекающий через мембрану (синяя кривая) при смещении потенциала до 0 мВ относительно поддерживаемого потенциала, равного –60 мВ (поддерживаемый и стимулирующий токи выделены красным цветом) (по Katz B. *Nerve, muscle and synapse*, McGraw-Hill Book Company, 1966)

холин, который не проходит через мембрану, то входящий ток будет отсутствовать (коричневая кривая). Следовательно, он обусловлен ионами Na^+. В этом случае выходящий ток приписывался ионам K^+. Сначала ионы Na^+ движутся по концентрационному градиенту, создавая входящий ток. Однако эта компонента быстро уменьшается и сменяется выходящим K^+-током.

Для понимания механизма удобно рассмотреть электрическую модель аксона, описанную А. Л. Ходжкиным, А. Ф. Хаксли и Б. Катцом. На рис. 14.4 сопротивление *r* представляет собой сопротивление осевого электрода, который связывает разные участки мембраны. Предположим, что моделируемый аксон находится в большом объеме раствора, так что наружная жидкость эквипотенциальна и на схеме может быть представлена проводником без сопротивления. На рис. 14.4 показан один элемент мембраны, а следует представить себе большое число аналогичных элементов, связанных между собой и образующих непрерывный кабель. Каждый элемент содержит емкость мембраны *C*, калиевую и натриевую батареи E_K и E_{Na} и сопротивления R_K и R_{Na}. Сопротивление утечки R_l и батарея E_l введены для учета движения ионов, проходящих по каналам, которые не изменяются во время активности. Однако ток утечки мал, и в

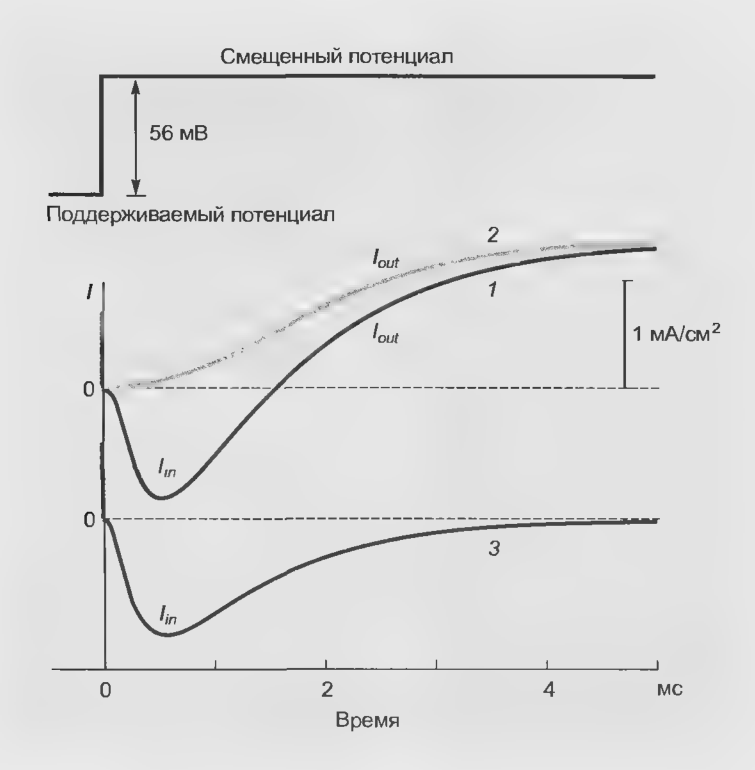


Рис. 14.3. Разделение мембранного тока (I_m) на калиевую и натриевую компоненты: *1* — аксон находится в физиологическом растворе, $I = I_{Na} + I_K$; *2* — натрий заменен на холин, $I = I_K$; *3* — разность между *1* и *2*, $I = I_{Na}$. Отклонение кривой вниз соответствует входящему току, а вверх — выходящему. Поддерживаемый потенциал мембраны клетки и его смещение обозначены сверху красной кривой (по Hodgkin A. *The conduction of the nervous impulse*, Liverpool University Press, 1964)

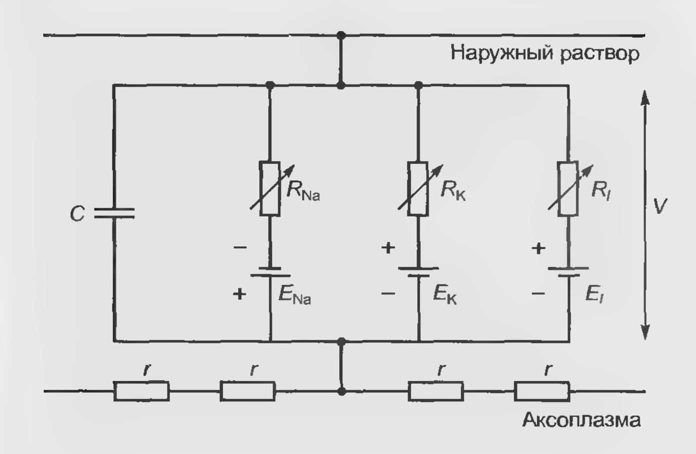


Рис. 14.4. Эквивалентная электрическая схема элемента возбудимой мембраны аксона: r — сопротивление осевого электрода, введенного в аксон; C — емкость мембраны; E_K — калиевая батарея; R_K — сопротивление K^+-канала; E_{Na} — натриевая батарея; R_{Na} — сопротивление Na^+-канала; R_l — сопротивление утечки; E_l — батарея утечки

первом приближении его можно не принимать во внимание.

Зная величину калиевого и натриевого тока, нетрудно оценить проводимость мембраны для каждого иона. При подпороговых значениях деполяризации выходящий калиевый ток больше входящего натриевого, что препятствует достижению мембранным потенциалом порога.

Как только входящий Na^+-ток хотя бы слегка превысит выходящий K^+-ток, мембранный потенциал неизбежно начнет смещаться регенеративным образом в сторону E_{Na}. На рис. 14.5, *а* показаны изменения проводимости, вызванные быстрым смещением потенциала внутри волокна на 56 мВ относительно поддерживаемого потенциала. До этого изменения внутренняя часть волокна была заряжена отрицательно по отношению к внешней среде и поддерживаемый потенциал составлял приблизительно –56 мВ. Смещение мембранного потенциала до нуля эквивалентно короткому замыканию мембраны. В этом случае конденсатор *C* сразу разряжается, и с этого момента ток создают только ионы, проходящие по каналам, имеющим сопротивление R_{Na} и R_K.

Натриевая проводимость в ответ на смещение мембранного потенциала относительно поддерживаемого потенциала изменяется от крайне низкой величины и быстро нарастает, а затем экспоненциально уменьшается. Это экспоненциальное уменьшение натриевой проводимости может быть быстрым или медленным, что определяется длительностью ступеньки деполяризации. Если смещение потенциала относительно поддерживаемого потенциала (например, потенциала покоя) было кратковременным (как это показано красной пунктирной линией на рис. 14.5, *а* красная кривая, импульс 1), и потенциал покоя был быстро восстановлен, проницаемость для натрия быстро возвращается к состоянию покоя (рис. 14.5, *а*

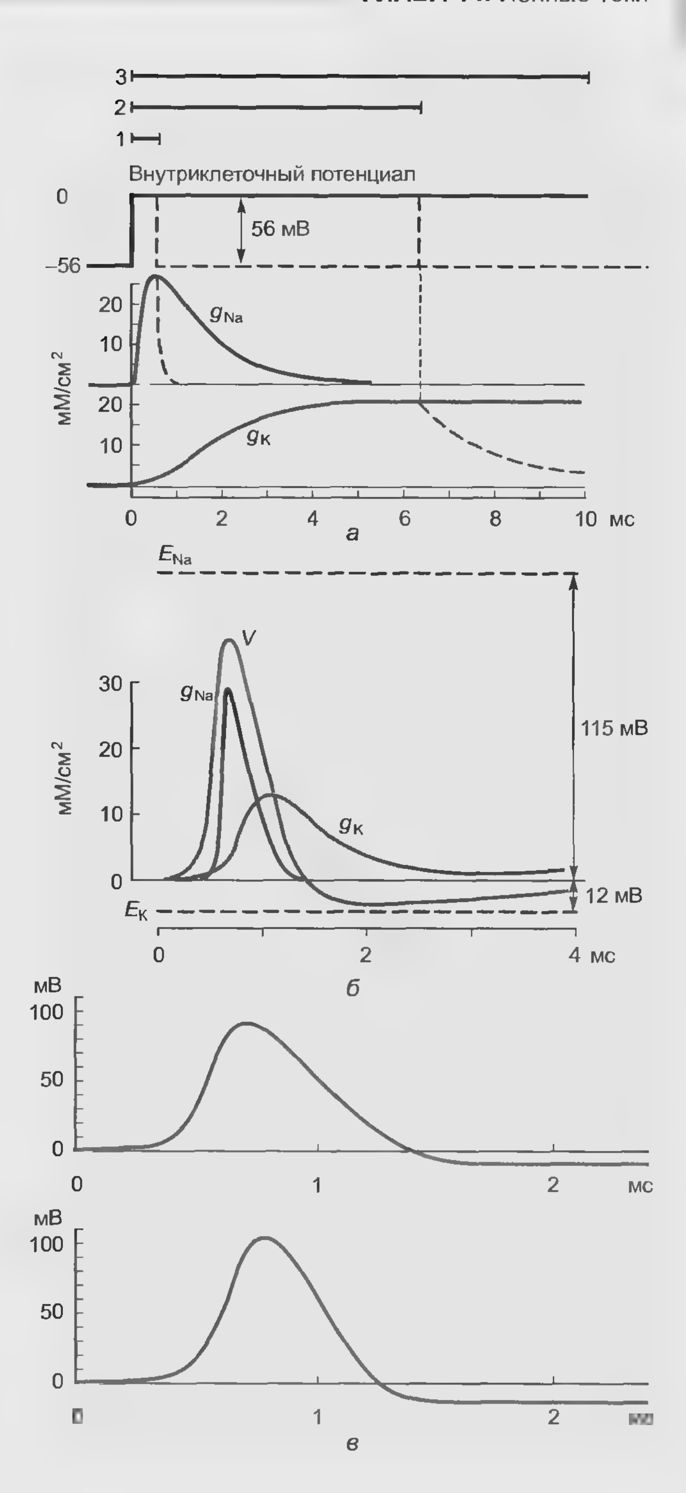


Рис. 14.5. Натриевая и калиевая проводимости и теоретическая реконструкция потенциала действия. (а) Изменения во времени проводимостей g_{Na} и g_K при деполяризации на 56 мВ, т.е. от поддерживаемого потенциала, равного –56 мВ, до 0 мВ. Поддерживаемый потенциал мембраны клетки и его смещение обозначены красной кривой, g_{Na} и g_K — бордовой и коричневой кривыми, соответственно. Сплошными линиями обозначена продолжительная деполяризация и изменения g_{Na} и g_K в этом случае; пунктирными линиями показаны изменения g_{Na} и g_K в ответ на более короткие ступени их деполяризации. (б) Рассчитанные изменения g_{Na} и g_K при развитии потенциала действия (*V*). (в) Сравнение рассчитанного потенциала действия (сверху) с реальным потенциалом действия, зарегистрированным в гигантском аксоне кальмара (снизу). Рассчитанная скорость проведения потенциала действия составляла 18,8 м/с, а полученная в эксперименте — 21,2 м/с (по Hodgkin A. *The conduction of the nervous impulse*, Liverpool University Press, 1964)

пунктирная фиолетовая кривая). Если сразу же подать второй аналогичный импульс, вызывающий смещение потенциала относительно поддерживаемого потенциала, то это также вызывает аналогичное увеличение натриевой проводимости. Если же деполяризация продолжительна (см. рис. 14.5, *а* – красная кривая, импульс 2 или 3), натриевая проводимость быстро увеличивается, но уменьшается более медленно (см. рис. 14.5, *а* — сплошная фиолетовая кривая) вследствие процесса, называемого инактивацией. В этом случае для того, чтобы второй импульс после инактивации натриевых каналов мог снова вызвать изменение проницаемости для натрия, мембрана в течение нескольких миллисекунд до нанесения этого импульса должна быть реполяризована. Что же касается калиевой проницаемости, то, во всяком случае, в аксоне кальмара не обнаружено инактивации, и высокая калиевая проводимость сохраняется все время, пока мембрана деполяризована. Так, если смещение потенциала относительно поддерживаемого потенциала было не очень длительным (см. рис. 14.5, *а* — красная кривая, импульс 2), высокая калиевая проводимость сохраняется до возвращения потенциала к поддерживаемому потенциалу (см. рис. 14.5, *а* – пунктирная коричневая кривая). Если же смещение потенциала относительно поддерживаемого потенциала было длительным (см. рис. 14.5, *а* – красная кривая, импульс 3), высокая калиевая проводимость сохраняется все время, пока мембрана деполяризована (см. рис. 14.5, *а* — сплошная коричневая кривая).

Натриевая проводимость g_{Na} выражается соотношением

$$I_{Na} = g_{Na}(V - E_{Na}), \qquad (14.4)$$

где I_{Na} – часть суммарного тока, обусловленная движением ионов натрия; V – мембранный потенциал; E_{Na} – равновесный потенциал для ионов натрия, при котором нет преимущественного направления для движения Na^+ через мембрану (см. уравнение 12.15).

Калиевая проводимость выражается аналогичным соотношением. Уравнение 14.4 является определением g_{Na} и применяется при любом соотношении между I_{Na} и $V - E_{Na}$. Однако после того, как было установлено, что в аксоне кальмара в нормальной ионной среде мгновенное значение натриевого тока прямо пропорционально движущей силе $V - E_{Na}$, значение этого уравнения сильно возросло. Слово «мгновенное» здесь весьма существенно, так как после изменения мембранного потенциала проводимость меняется до новой величины, и ток пропорционален напряжению только в том случае, когда интервал времени между двумя измерениями g_{Na} ничтожно мал.

Калиевая проводимость нарастает от небольшой, но вполне определенной величины. Это изменение начинается не сразу. Кривая увеличения калиевой проводимости имеет S-образную форму, и проводимость достигает постоянного уровня через 5 – 6 мс. Задержанный сдвиг g_K достигает максимума, и это начинает возвращать мембранный потенциал к уровню потенциала покоя (а часто сдвигает его и несколько дальше этого уровня). Кроме того, приходит в действие другой независимый механизм: деполяризация мембраны вызывает также (с задержкой) инактивацию натриевой проводимости, что тоже способствует возвращению мембранного потенциала к уровню потенциала покоя.

Таким образом, деполяризация гигантского аксона кальмара запускает три процесса: 1) быстрое нарастание g_{Na}; 2) задержанное нарастание калиевой проводимости, которая не инактивируется (но выключается при реполяризации мембраны); 3) задержанную инактивацию g_{Na} (см. рис. 14.5, *а* и *б*).

Изменения проницаемости мембраны для калия и натрия градуальны (т.е. происходят постепенно, без скачков) и обратимы. Если восстановить потенциал покоя, проводимость уменьшается по экспоненте к первоначальной низкой величине. Скорость уменьшения натриевой проводимости примерно в 10 раз больше, чем калиевой.

А. Л. Ходжкин и А. Ф. Хаксли рассчитали форму распространяющегося потенциала действия, возникающего при электрическом раздражении аксона без фиксации напряжения. Эти рассчитанные значения потенциала действия были похожи на зарегистрированный потенциал действия (рис. 14.5, *в*).

Параллельно было изучено влияние на входящий и выходящий токи различных величин смещения мембранного потенциала от уровня поддерживаемого потенциала.

Итак, если V_m поддерживать постоянным, то емкостной ток будет течь только очень короткое время, лишь в самый момент сдвига мембранного потенциала до нового значения. Затем этот ток прекратится, поскольку величина dV_m/dt (скорость изменения мембранного потенциала) будет равна нулю. При этом мембранный ток становится простой функцией мембранной проводимости (g_m) и напряжения (V_m):

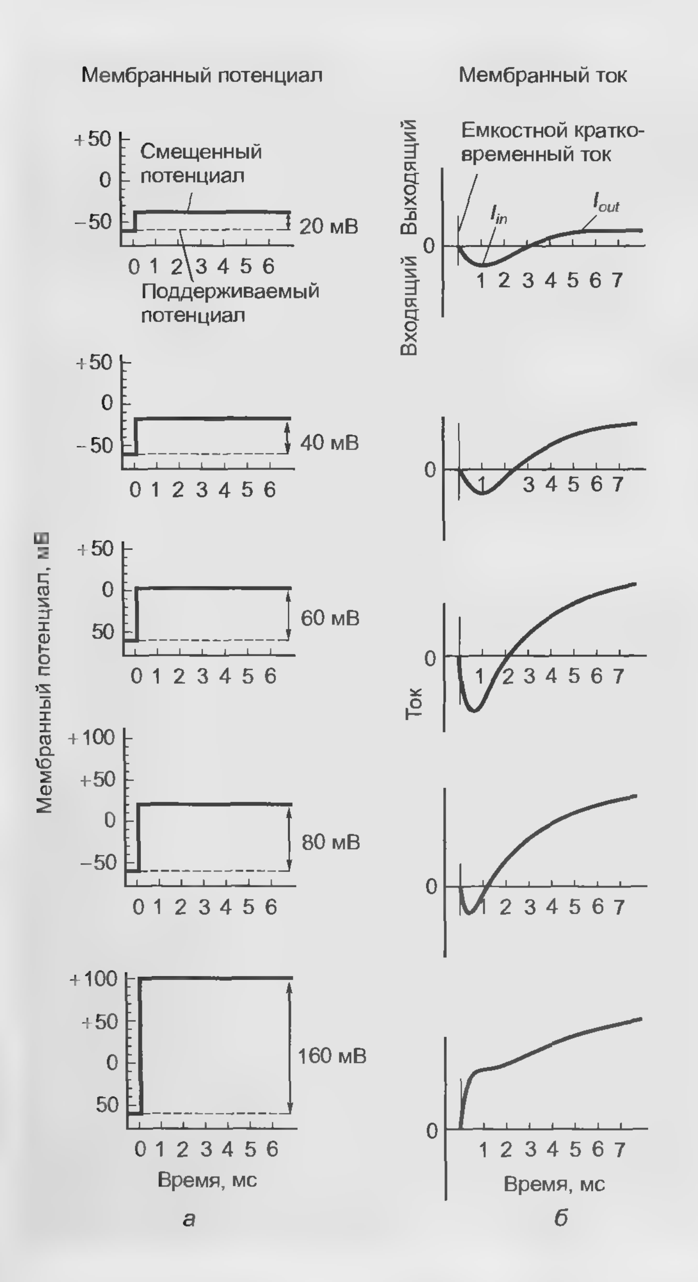
$$I_m = g_m \Delta V_m.$$

Ток, который должен подаваться усилителем обратной связи для поддержания заданной величины мембранного потенциала, в точности равен общему мембранному току, протекающему при данном мембранном потенциале через участок мембраны, на коятором напряжение фиксировано. Эти токи позволяют оценивать изменения общей ионной проводимости (а отсюда и специфических ионных проводимостей), вызываемые изменением мембранного потенциала.

При нефиксированном потенциале сдвиг мембранного потенциала обычно ведет к изменению ионных проводимостей, что, в свою очередь, вызывает вторичные изменения мембранного потенциала. Фиксация напряжения предотвращает эти вторичные сдвиги. Так, например, деполяризация мембраны электрическим импульсом от величины поддерживаемого потенциала (например, потенциала покоя, равного –60 мВ) до 0 мВ в условиях фиксации тока (метод измерения потенциала) вызовет потенциал действия, ко-

торый пересечет нулевую линию, поскольку напряжение на аксоне не фиксировано. При фиксации напряжения потенциал на мембране можно удержать на уровне 0 мВ (рис. 14.6, *а*). Этот сдвиг мембранного потенциала на 60 мВ вызовет кратковременный емкостной ток, за которым последует двухфазный ионный ток (рис. 14.6, *б*) – сначала входящий, а затем спустя 2 мс – выходящий.

Рассмотрим ответ мембраны клетки на ступенчатое смещение мембранного потенциала относительно поддерживаемого потенциала (потенциала покоя). Пусть мембранный потенциал поддерживается на величине –60 мВ, равной величине потенциала покоя клетки. В этом случае мы не зарегистрируем ни входящего, ни выходящего тока, и прибор, регистрирующий ток, будет показывать нулевую линию. Теперь ступенчато сместим поддерживаемый потенциал на 20 мВ в сторону деполяризации (см. рис. 14.6, *а* – верхний фрагмент). На регистрирующем текущий через мембрану ток приборе мы увидим осцилляцию нулевой линии, включающую отклонение тока в отрицательное направление (т.е. входящий ток) и последующее отклонение в положительном (т.е. выходящий ток) (см. рис. 14.6, *б* – верхний фрагмент). Однако и входящий и выходящий токи при подобном смещении мембранного потенциала малы. Теперь ступенчато сместим поддерживаемый потенциал на 40 мВ в сторону деполяризации. На приборе мы увидим увеличение амплитуд входящего и выходящего токов. Сместим поддерживаемый потенциал на 60 мВ, т.е. до 0 мВ. На приборе мы увидим максимальное увеличение амплитуды входящего и выходящего токов. При более высоких величинах деполяризации входящий ток становится меньше и при смещении мембранного потенциала от 110 до 120 мВ, сдвигающей потенциал мембраны в зону от +50 до +60 мВ, обращается в нуль (до потенциала реверсии). Если смещение потенциала будет еще больше (на 160 мВ), входящий ток изменит свой знак и будет течь наружу. Выходящий ток с увеличением ступенек ведет себя противоположным обра-



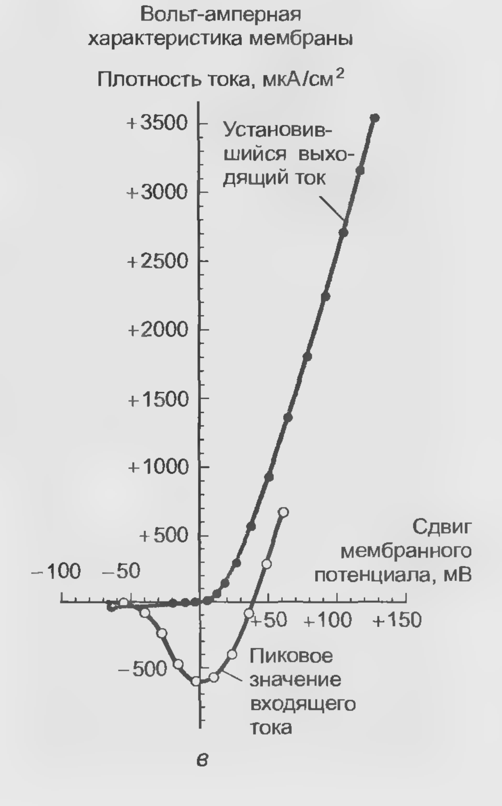


Рис. 14.6. Фиксация потенциала на гигантском аксоне кальмара. (*а*) Смещения мембранного потенциала во времени относительно поддерживаемого потенциала. Показаны только смещения потенциала в положительную область от уровня поддерживаемого потенциала, равного –60 мВ (например, потенциала покоя). (*б*) Ток через мембрану, регистрируемый одновременно со смещением потенциала. (*в*) Вольт-амперные характеристики, полученные в результате экспериментов с фиксацией потенциала. По оси абсцисс — смещения мембранного потенциала относительно поддерживаемого потенциала (в данном случае потенциала покоя); по оси ординат — изменения входящего Na^+-тока (фиолетовая кривая) и выходящего K^+-тока (оранжевая кривая) (с изменениями из Kandel E.R. *Cellular basis of behavior*. W.F. Freeman and Company, 1976)

зом: по мере того как мембрана все больше деполяризуется, он увеличивается. Выходящий ток уменьшается только тогда, когда мембранный потенциал изменяется в сторону гиперполяризации (после того как вначале он был быстро сдвинут в сторону деполяризации ступенькой порядка 84 мВ). Потенциал реверсии для выходящего тока равен около –80 мВ. Изменения входящего и выходящего токов в зависимости от мембранного потенциала легко представить в виде вольт-амперных характеристик (рис. 14.6, *в*). На этих графиках пики входящего тока и установившиеся значения выходящего откладываются по оси абсцисс как функции смещения мембранного потенциала относительно поддерживаемого потенциала. Как видно из таких графиков, деполяризующие ступеньки активируют как входящий, так и выходящий токи. Вначале с увеличением деполяризации оба тока увеличиваются по амплитуде. Затем входящий ток уменьшается и при деполяризующих ступеньках более 110 мВ меняет знак.

Входящий ток объясняется тем, что в результате увеличения g_{Na}, вызываемого деполяризацией, ионы Na^+ устремляются внутрь клетки. Исходя из увеличения g_{Na}, этот ток прекращается при +55 мВ – потенциале равновесия Нернста для Na^+ (E_{Na}). При E_{Na} сила, обусловленная электрическим потенциалом, равна по величине и противоположна по направлению силе, создаваемой градиентом концентрации, так что суммарного натриевого тока нет. При еще большей деполяризации первая из этих сил становится больше второй, и ионы Na^+ начинают выходить из клетки наружу, тем самым изменяя направление тока. Подобным образом

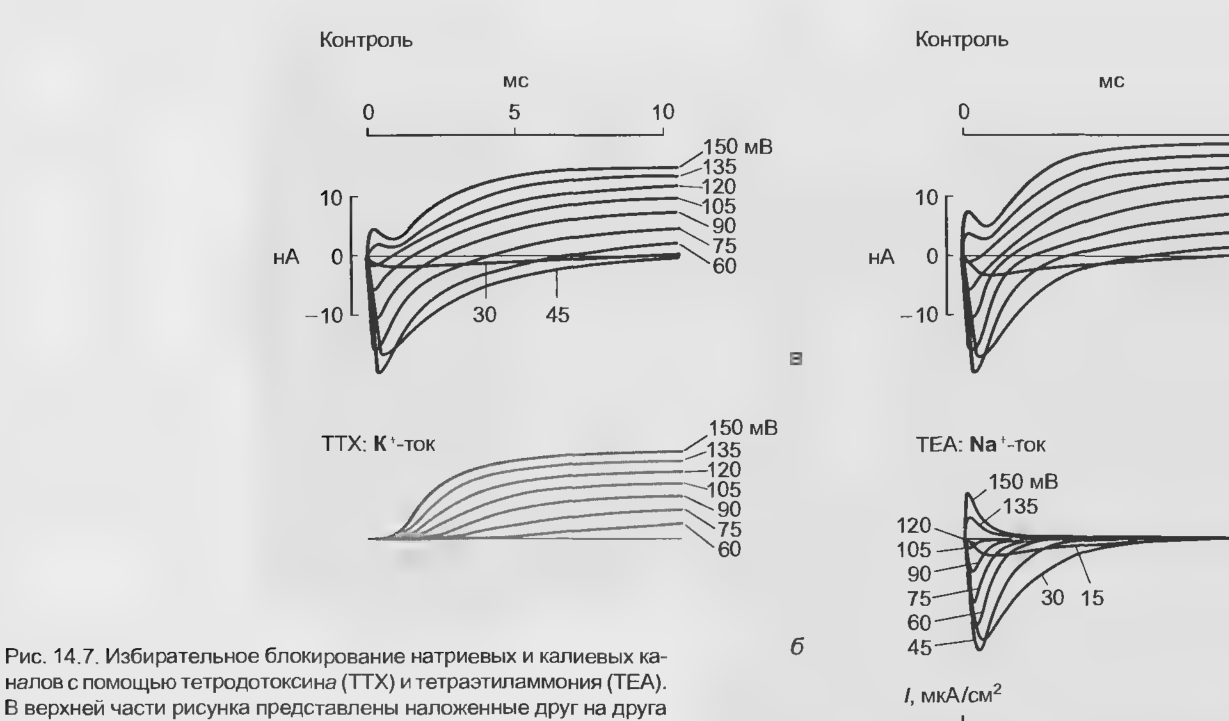
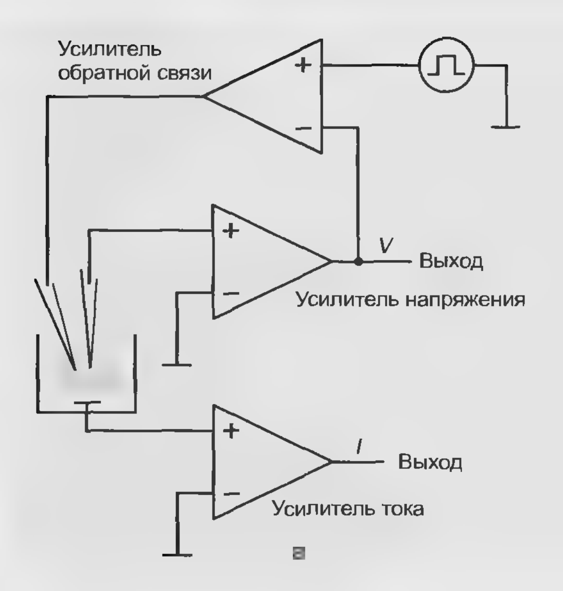


Рис. 14.7. Избирательное блокирование натриевых и калиевых каналов с помощью тетродотоксина (ТТХ) и тетраэтиламмония (ТЕА). В верхней части рисунка представлены наложенные друг на друга 7—9 записей, сделанных в условиях фиксации потенциала (на уровнях от 30 до 150 мВ) на одном перехвате Ранвье седалищного нерва лягушки. На записях цифрами показаны смещения мембранного потенциала от поддерживаемого (в данном случае потенциала покоя, равного около -75 мВ), кратные 15 мВ. Входящий ток направлен вниз, а выходящий — вверх (относительно нуля). Поскольку площадь мембраны перехвата Ранвье, на которой фиксировали напряжение, нельзя определить точно, указана сила тока, а не его плотность. В нижней части рисунка представлены вольт-амперные характеристики измеряемых токов. (*а*) Изменение тока во времени в опыте с обычным солевым раствором. (*б*) Изменение тока во времени в опыте с нормальным солевым раствором и в присутствии ТТХ и ТЕА. ТТХ блокирует ту часть общего мембранного тока, которая переносится ионами Na^+, но не K^+, т. е. входящий натриевый ток, оставляя без изменений выходящий калиевый. Влияние ТЕА на ток показывает, что это соединение блокирует калиевый, но не натриевый ток. (*в*) Вольт-амперные характеристики гигантского аксона Myxicola, показывающие I_{Na} (белые кружочки) и I_K (белые треугольники) в контрольных условиях и демонстрирующие, что тетродотоксин (1 мкМ) блокирует I_{Na} (черные кружочки), но не I_K (черные треугольники) (с изменениями из Kandel E. R. *Cellular basis of behavior*, W. F. Freedman and Company, 1976).



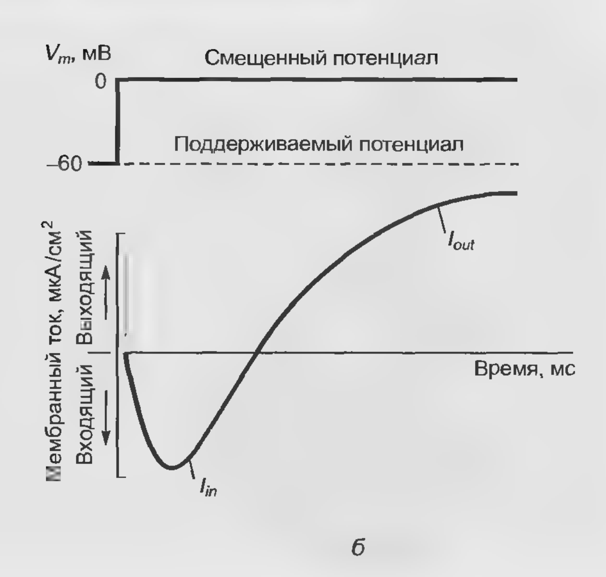


Рис. 14.8. Блок-схема экспериментальной установки для регистрации тока на клетках в условиях фиксации потенциала (*а*) и результат измерения тока, протекающего через мембрану при смещении потенциала до 0 мВ относительно поддерживаемого потенциала, равного –60 мВ (*б*). Сдвиг мембранного потенциала относительно поддерживаемого показан красным цветом

особенности выходящего тока определяются тем, что его носителями служат ионы K^+. По мере деполяризации мембраны силы электрического поля, которые стремятся удержать K^+ внутри клетки, уменьшаются, что приводит ко все большему преобладанию направленных наружу сил, обусловленных градиентом концентрации K^+.

Эксперименты с заменой ионов и полученные результаты требовали независимых исследований с селективным блокированием различных ионных каналов. Эти поиски увенчались успехом, и сходные кривые были получены, когда вместо замены ионов применяли высокоселективные соединения, блокирующие ионные каналы. Например, при введении в перфузионный раствор, окружающий клетку тетродотоксина (ТТХ) — яда японской рыбы иглобрюха — он воздействует только на нарастание g_{Na}, происходящее при деполяризации мембраны. Его эффект крайне специфичен. Тетродотоксин не влияет на калиевую проводимость, более того, он даже не особенно подавляет функцию тех натриевых каналов, которые действуют в покоящейся мембране (а также каналов, активируемых медиаторами) (рис. 14.7, *а*). Тетродотоксин блокирует только повышенную проводимость g_{Na}, которая появляется при деполяризации. Другое вещество — тетраэтиламмоний (ТЕА) — подавляет калиевую проводимость, возрастающую при деполяризации, но только тогда, когда введено внутрь аксона (рис. 14.7, *б*); оно не влияет на g_{Na}. Избирательность действия фармакологических соединений позволила установить и другие детали. Например, когда внутрь аксона вводят проназу – фермент, расщепляющий белки, – она избирательно нарушает инактивацию g_{Na}. После обработки аксона проназой натриевый ток нарастает обычным образом, но потом не спадает: он остается большим в течение всего времени деполяризации. Первый сделанный из этого вывод заключался в том, что включение и выключение g_{Na} — это два независимых процесса. Второй вывод основывался на следующей дополнительной информации, известной биохимикам. Проназа представляет собой комплекс из 11 ферментов. Последовательное введение каждого из них в клетку показало, что к избирательному нарушению инактивации g_{Na} приводит только введение В-щелочной протеазы. Поскольку она селективно отщепляет аргинин от белковой цепочки, было постулировано, что инактивационные ворота Na^+-канала представляют собой аргинин.

Для исследования клеток также использовали метод фиксации потенциала в некоторой модификации (рис. 14.8), что позволило зарегистрировать ионные токи, разделить на компоненты и измерить вольтамперные характеристики как мембраны, так и отдельных ионных токов, протекающих через мембрану. Результаты этих экспериментов продемонстрировали принципиальное сходство данных, полученных на аксонах и изолированных клетках. На рис. 14.8, *а* представлена принципиальная схема фиксации потенциала и измерения токов на клетке (сравните с рис. 14.1 применительно к аксону кальмара), а на рис. 14.8, *б* показан результат измерения тока, протекающего через мембрану изолированной клетки (сравните с рис. 14.2 применительно к аксону кальмара).

Резюме

1. Если описывать электрическое поведение мембраны клетки обыкновенным дифференциальным уравнением для общего тока, текущего через мембрану, то в случае, когда

потенциал будет равен константе, емкостная компонента уравнения будет равна нулю, а резистивная будет соответствовать ионным токам, текущим через мембрану.

2. Был разработан метод фиксации потенциала, позволяющий измерять ток, текущий через мембрану, причем было обнаружено, что входящий ток определяется ионами натрия, а выходящий – ионами калия.

Вопросы для повторения

1. Напишите уравнение для общего тока, текущего в покое через мембрану.

2. На чем основывается возможность измерения ионных токов, текущих через мембрану?

3. Что такое метод фиксации потенциала и каковы его возможности?

4. Нарисуйте схему метода фиксации потенциала применительно к аксону. Как она работает?

5. Как методически зарегистрировать ионный ток? Что такое поддерживаемый потенциал (holding potential), смещенный потенциал, ток при поддерживаемом потенциале? Нарисуйте кривую ионного тока через мембрану в условиях фиксации потенциала.

6. Как и какие токи идентифицируются на кривой, отражающей изменение ионного тока через мембрану в условиях фиксации потенциала?

7. Нарисуйте кривые натриевой и калиевой проводимости и теоретическую реконструкцию потенциала действия.

8. Что такое натриевая проводимость и как она меняется при смещении мембранного потенциала?

9. Что такое калиевая проводимость и как она меняется при смещении мембранного потенциала?

10. Расскажите об избирательном блокировании натриевых и калиевых каналов.



ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ КЛЕТОК МЕТОДОМ PATCH-CLAMP

У метода фиксации потенциала появились дополнительные экспериментальные возможности после разработки метода внутриклеточного диализа и, позднее, метода patch-clamp.

При использовании метода внутриклеточного диализа клетка помещалась в коническую пору тефлоновой перегородки перфузионной камеры, после чего со стороны узкой части конуса мембрана разрывалась. Таким образом, одна часть камеры контактировала с внешней стороной мембраны, а другая — с внутренней. Это позволило изучать токи, протекающие через мембрану, в условиях изменения не только внеклеточного, но и внутриклеточного раствора. Модификации метода значительно упростили выполнение исследований.

Подлинный расцвет исследований мембран клеток дал метод patch-clamp, который позволил регистрировать на изолированных клетках потенциалы, токи или одиночные ионные каналы посредством специальной стеклянной пипетки (patch-пипетки), напоминающей микроэлектрод, но имеющей сопротивление от 2 до 10 МОм для разных типов клеток. Кроме того, метод позволил регистрировать ионные каналы с изолированного кусочка мембраны, который может быть расположен по отношению к отверстию пипетки либо внешней, либо внутренней стороной.

15.1. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА ФИКСАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА ПРИМЕНИТЕЛЬНО К КЛЕТКАМ

Хотя методика фиксации потенциала на аксонах, начавшая применяться в 1950-х гг., открывала широкие перспективы изучения ионных токов, она была адекватна только для аксонов и исследование самих клеток этим методом началось на 20 лет позднее. Это время потребовалось на то, чтобы приспособить метод фиксации потенциала к исследованиям клеток, что не удавалось в связи с техническими трудностями. Это связано с тем, что только микроэлектроды являлись единственным «датчиком», позволявшим присоединить управляющую и регистрирующую аппаратуру к мембране клетки. Усилия экспериментаторов сводились к тому, чтобы максимально приблизиться к условиям адекватного использования метода фиксации потенциала с использованием микроэлектродов непосредственно на клетке.

Для выполнения экспериментов на клетках, Э. Нечер и Х.Д. Люкс (E. Neher, H.D. Lux, 1971), модифицировав более раннюю идею К. Франка и Л. Тауца (K. Frank, L. Tauc, 1963), разработали метод измерения трансмембранного тока, протекающего через ограниченный участок мембраны клетки. Необходимым условием адекватного использования метода является условие пространственной фиксации потенциала, т.е. разность потенциалов должна иметь заданную постоянную величину на всей площади мембраны, через которую протекает измеряемый ток. Метод заключался в следующем. На мембране нервной клетки с помощью двух введенных в клетку микроэлектродов регистрируется и фиксируется потенциал. К клетке прижимается (или подсасывается под давлением) двуствольная микропипетка, заполненная нормальным раствором. Подключенная к ней независимая следящая система фиксирует потенциал в объеме между кончиком микропипетки и мембраной на нулевом уровне. В результате на выходе следящей системы образуется сигнал, пропорциональный величине тока через участок мембраны, ограниченный площадью сечения микропипетки. Преимущество описанного метода очевидно: измеряется ток, протекающий только через тот участок мембраны, для которого заведомо выполняется пространственное условие фиксации потенциала. Недостаток метода заключается в трудности замены наружного раствора в двуствольной микропипетке. Тем не менее, его использование позволило получить ряд важных результатов. Оказалось, что ионные токи нервных клеток качественно сходны с ионными токами аксона.

Исследования методом фиксации потенциала были выполнены на изолированных клетках различных тканей. Изолированная клетка представляет собой эквипотенциальную сферу и не требует дополнительных устройств.

Для осуществления этого метода использовали электронно-измерительную схему, приведенную на рис. 15.1, и два микроэлектрода, введенных в одну клетку. Мембранный потенциал регистрируется микроэлектродом и подается на усилитель напряжения. С помощью электронной схемы с обратной связью его можно длительное время фиксировать (или поддерживать) на любом уровне путем пропускания тока через второй микроэлектрод, поэтому этот потенциал также называется поддерживаемым (holding potential). При помощи генератора прямоугольных импульсов электрического тока на мембране поддерживаемый потенциал можно смещать до некоторой новой величины и удерживать на этом уровне также с помощью электронной схемы с обратной связью. Ток, протекающий через этот участок мембраны при поддерживаемом потенциале

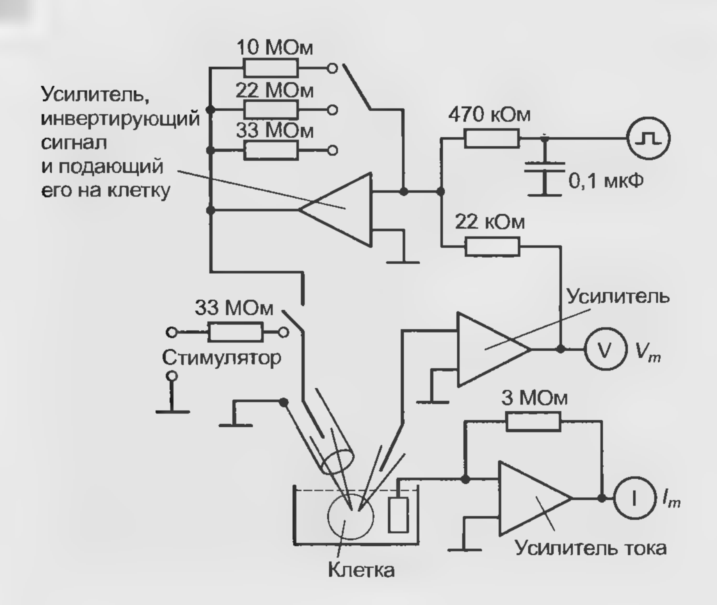


Рис. 15.1. Блок-схема установки для исследования клеток (например, нервных) методом фиксации потенциала с двумя микроэлектродами. Токовый микроэлектрод экранирован (по Kostyuk P.G., Kristhal O.A., Doroshenko P.A. Calcium currents in snail neurons. I. Identification of calcium currents. 1974. *Europ. J. Physiol.* 348, 83—93)

или под влиянием приложенного напряжения, измеряют отдельным усилителем.

Наиболее существенный недостаток микроэлектродного метода исследования нервных клеток заключается в ограничении быстродействия системы фиксации потенциала. Эта методика применительно к клеткам имела существенные ограничения, заключающиеся в том, что изучать влияние различных соединений на ионные токи можно было только со стороны наружной поверхности мембраны. Если у аксона аксоплазму можно было выдавить как зубную пасту из тюбика и заменить на новый раствор, то очевидно, что такую манипуляцию с клетками проделать невозможно.

В этой связи огромным шагом вперед было открытие в 1976 г. в Советском Союзе в Институте физиологии им. А. А. Богомольца (Киев) под руководством академика АН СССР П. Г. Костюка метода внутриклеточного диализа. Этот метод позволял осуществлять полную замену внутриклеточной среды в изолированных клетках. Экспериментальная камера посредством полиэтиленовой перегородки делилась на два отсека (рис. 15.2). В перегородке с помощью иглы просверливали коническое отверстие, соответствующее по размерам изучаемой клетке. Стенки поры покрывали специальным составом, к которому приклеивалась подведенная микропипеткой клетка. Резкое создание в нижнем отсеке отрицательного давления разрывало часть мембраны, находящуюся с этой стороны. Таким образом, с одной стороны перегородки находилась внешняя часть мембраны, а с другой — внутренняя. Каждый отсек имел автономную систему перфузии и электронно-измерительную схему.

Нормальная электрическая активность подобной «клетки» могла поддерживаться несколько часов, что позволяло изучать потенциалы и токи в различных растворах как с внешней, так и с внутренней стороны мембраны.

Позднее в этом же институте была разработана простая в изготовлении пластиковая микропипетка с отверстием нужного диаметра на вершине для внутриклеточного диализа. В результате оказываются готовыми как отверстие подведения клетки, так и контур перфузии искусственного внутриклеточного раствора: перфузирующий клетку изнутри раствор подается в одно колено микропипетки, а выводится в другое. Присасывание к клетке осуществляется благодаря отрицательному гидростатическому давлению в пипетке по отношению к среде, в которой находятся клетки. На рис. 15.3 демонстрируется схема эксперимента по диализу в его новой конфигурации. Описанная конструкция микропипетки оказалась настолько удобной, что на ее основе был разработан основной комплекс дальнейших модификаций метода внутриклеточного диализа.

Однако подлинный расцвет исследований мембран клеток дал так называемый метод patch-clamp. Этот крайне сложный в те годы метод предложили в 1976 г.

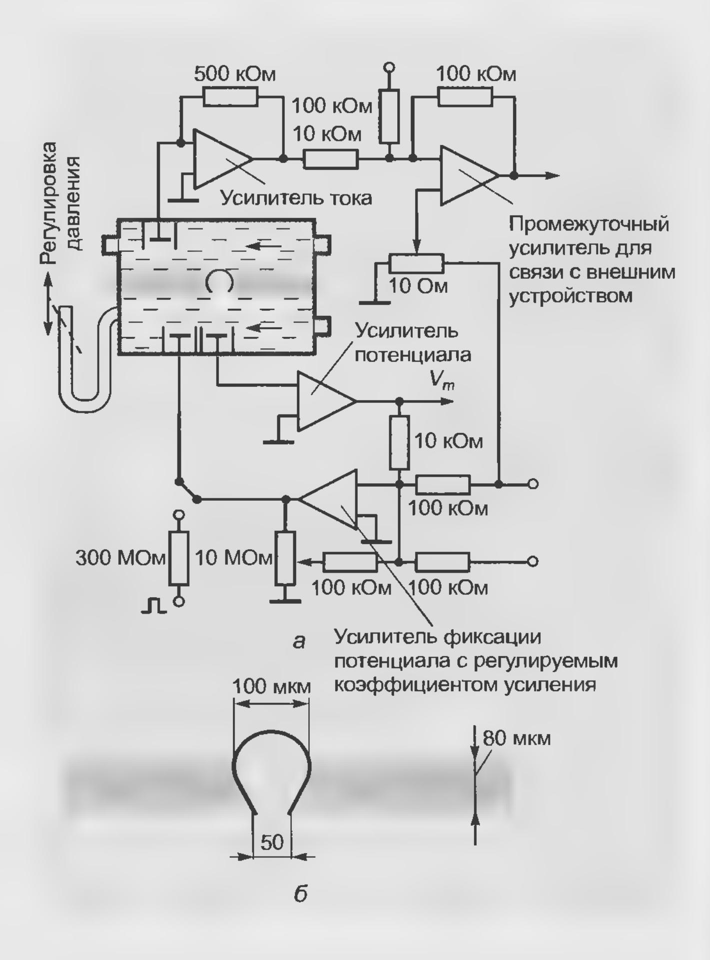


Рис. 15.2. Установка для внутриклеточного диализа и фиксации потенциала. (а) Блок-схема метода. (*б*) Диализирующая пора. Размеры поры показаны применительно к гигантским нейронам моллюсков (по Костюк П. Г., Крышталь О. А. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки. М.: Наука, 1981)

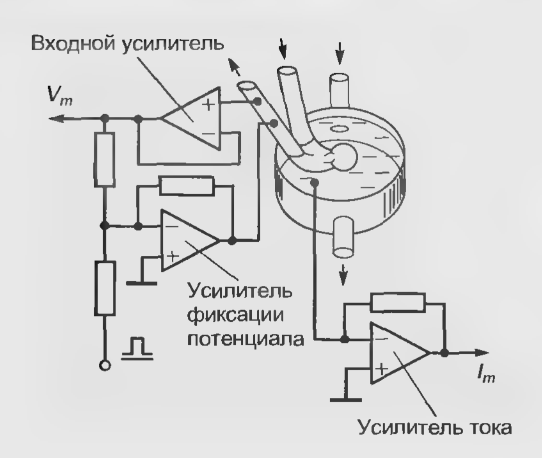


Рис. 15.3. Модификация метода внутриклеточного диализа (по Kostyuk P.G., Kristhal O.A., Pidoplichko V.I., Veselovsky N.S. *Ion currents in the neuroblastoma cell membrane*.1978. Neuroscience, 3, 327—332)

Э.Неер и Б.Сакман (B.Sakmann). В его основе лежал принцип исследования клеток методом диализа с рядом технических модификаций. Однако уже в 1981 г. после публикаций О.П.Хемилла (O.P.Hamill) и соавторов этот метод превратился в общедоступный, позволяющий проводить любые измерения на клеточном уровне. В настоящее время все электрофизиологические исследования мембран клеток проводятся им. На этом методе мы остановимся более подробно.

15.2. ИССЛЕДОВАНИЕ ИОННЫХ ТОКОВ У ИЗОЛИРОВАННЫХ КЛЕТОК МЕТОДОМ PATCH-CLAMP

Метод patch-clamp позволяет регистрировать на изолированных клетках их потенциалы, токи или одиночные ионные каналы посредством специальной стеклянной пипетки (patch-пипетки), напоминающей микроэлектрод, но имеющей сопротивление от 2 до 10 МОм в зависимости от типа исследуемых клеток. Кроме того, метод позволяет регистрировать ионные каналы с изолированного кусочка мембраны, который может быть расположен по отношению к отверстию пипетки либо внешней, либо внутренней стороной.

На рис. 15.4 показаны микроэлектрод и patch-пипетка и продемонстрированы их основные отличия.

Мы лишь отметим ряд положительных моментов при применении этого метода по сравнению с классическим методом фиксации потенциала. Во-первых, метод patch-clamp позволяет изучать мелкие клетки без существенного повреждения их мембран, тогда как даже один микроэлектрод, а тем более два, существенно повреждают мембрану. Во-вторых, сопротивление утечки «микроэлектрод — мембрана» не превышает 500 МОм, а при использовании метода patch-clamp и, соответственно, patch-пипетки — более 10 ГОм, что существенно влияет на качество регистрации. В-третьих, микроэлектроды имеют сопротивление, достигающее 100 МОм, а patch-пипетки – от 2 до 10 МОм, что позволяет не только качественно регистрировать потенциалы и токи клетки, но и вводить в клетки без особых проблем любые соединения.

Мы не будем останавливаться на технической стороне метода, поскольку это обязало бы нас достаточно большое внимание уделить электронно-измерительной аппаратуре и компьютерному программированию, что явно не входит в наши задачи.

На рис. 15.5 показаны различные конфигурации patch-clamp по отношению к клетке или фрагменту ее мембраны. Они образуются специфическим образом, изложенным ниже. (При изложении текста мы сохранили английскую терминологию. На наш взгляд, это оправданно, так как перевод соответствующих терминов слишком громоздок. Кроме того, все последние годы такая терминология широко используется в отечественной научной периодической печати.)

Сначала пипетку подводят вплотную к мембране изолированной клетки (рис. 15.5, *а*) и создают в ней небольшое отрицательное давление (рис. 15.5, *б*). Это приводит к тому, что мембрана плотно закупоривает отверстие пипетки и формируется высокоомный контакт — cell-attached, или иначе, пипетка-мембрана с сопротивлением утечки более 1 ГОм (так называемый giga seal). После нормализации давления в пипетке конфигурация cell-attached близка к физиологической ситуации, поскольку зона мембраны, захваченная пи-

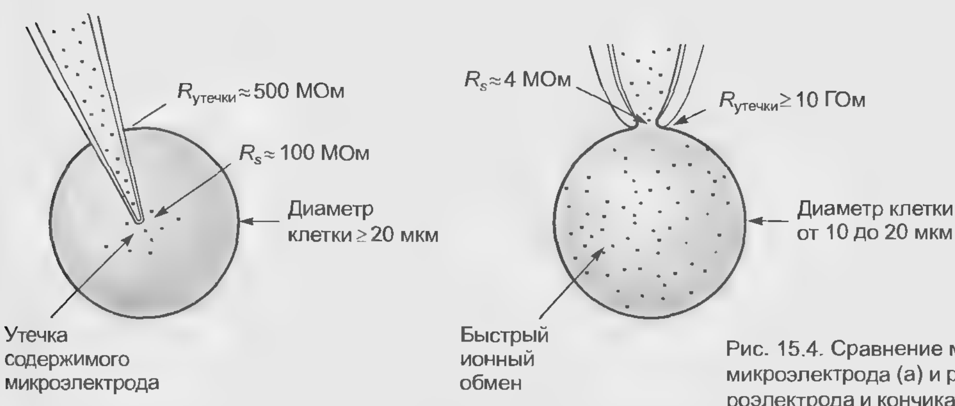


Рис. 15.4. Сравнение методов регистрации с помощью обычного микроэлектрода (а) и patch-пипетки (*б*) (R_s — сопротивление микроэлектрода и кончика пипетки) (из Регистрация одиночных каналов/Под ред. Б.Сакмана и Э.Неера. М.: Мир, 1987)

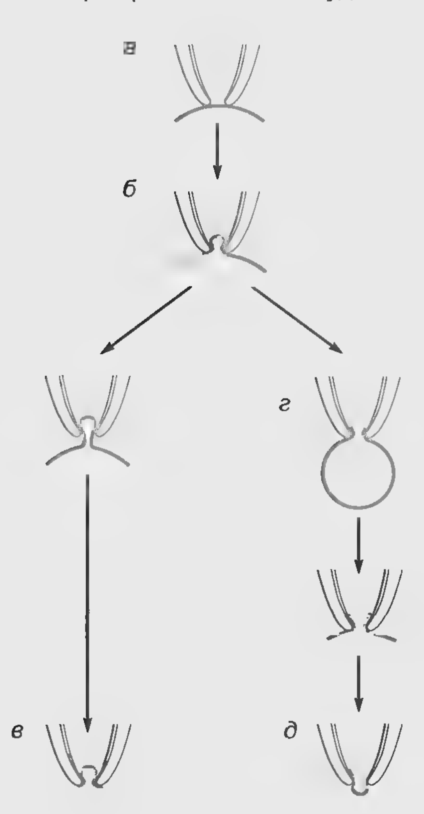


Рис. 15.5. Схема различных конфигураций patch-clamp (из Регистрация одиночных каналов / Под ред. Б. Сакмана и Э. Неера. М.: Мир, 1987)

неткой, с внутренней стороны контактирует с внутриклеточной жидкостью, а с внешней стороны — со стандартным внеклеточным раствором, которым заполняют patch-пипетку. Эта конфигурация, с одной стороны, позволяет регистрировать одиночные ионные каналы под пипеткой, а с другой, является промежуточной для других конфигураций. Она позволяет изучать на одиночном канале роль вторичных мессенджеров, которые включаются через рецепторы плазматической мембраны.

Конфигурация cell-attached позволяет сформировать другую конфигурацию, называемую inside-out patch. К ее образованию приводит резкое отрывание пипетки от клетки (рис. 15.5, *в*), причем giga seal не меняется. В этом случае на пипетке находится лишь фрагмент мембраны, внутренняя сторона которой смотрит в омывающий раствор перфузионной камеры, а внешняя контактирует с содержимым пипетки. Данная конфигурация используется для изучения вклада соединений цитоплазмы в канальную активность.

Конфигурация cell-attached позволяет двумя путями (в зависимости от задач исследователя) сформировать конфигурацию, называемую whole-cell. В одном случае для ее получения в пипетку необходимо резко и одномоментно подать небольшое отрицательное давление, разрывающее мембрану под пипеткой и образующее низкоомный путь между внутренней средой клетки и раствором в пипетке. При этом в мембране возникает дырка, величина которой позволяет осуществлять обмен ионов и различных соединений между пипеткой и цитоплазмой (рис. 15.5, *г*). В другом случае низкоомный путь между внутренней средой клетки и раствором в пипетке формируется за счет влияния соединений, находящихся в пипетке и вызывающих образование в мембране пор, проницаемых для ионов, но не для молекул. Это перфоративный (perforated) patch. Антибиотики нистатин (nystatin) и амфотерицин-Б (amphotericin-B) используют в пипеточном растворе, чтобы образовать специфические поры на участке мембраны под пипеткой. Они пропускают через мембрану моновалентные катионы и анионы. Еще одно соединение — грамицидин (gramicidin) — помогает формировать каналы, проницаемые только для моновалентных катионов. Эта методика позволяет исследовать ионные токи, протекающие через мембрану, идентифицировать и вычленить их.

Пример оригинальной кривой при регистрации ионных токов от изолированного кардиомиоцита желудочка мыши в конфигурации whole-cell представлен на рис. 15.6 в виде кривой синего цвета, участки которой маркированы буквой «С». Для ее получения у вентрикулярных кардиомиоцитов мыши фиксировали потенциал на уровне −45 мВ и проводили его смещение импульсным током длительностью 140 мс до 0 мВ (красная кривая). На уровне фиксированного потенциала −45 мВ регистрировали отсутствие тока через мембрану клетки «С1». При смещении мембранного потенциала до 0 мВ регистрировали входящий $I_{Ca\text{-}L}$-ток, т. е. ток через L-тип Ca^{2+}-каналов «С2», и далее поздние токи I_L (ток «С3»). После окончания импульса электриче-

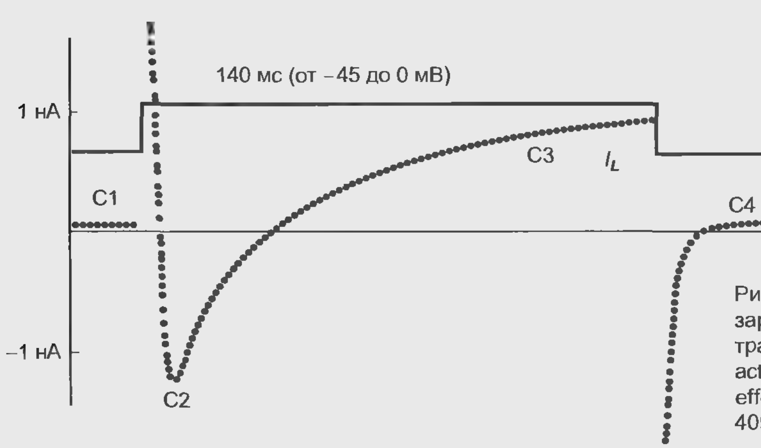


Рис. 15.6. Оригинальная кривая изменения тока через мембрану, зарегистрированная от вентрикулярного миоцита мыши в концентрации whole-cell (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Stretch-activated current in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascular Res*. 2000, 48, 409—420)

ского тока вновь регистрировали полное отсутствие тока через мембрану «С4».

Конфигурация whole-cell позволяет сформировать другую конфигурацию – outside-out patch (рис. 15.5, *д*). Медленное оттягивание пипетки от клетки заставляет мембрану растягиваться до тех пор, пока она не отделится от клетки и не сомкнется. Теперь ее внутренняя часть будет контактировать с раствором в пипетке, а внешняя – с омывающим раствором в перфузионной камере. Эта конфигурация используется для изучения вклада соединений внешней среды клетки в активность единичных каналов.

Именно методом patch-clamp в различных конфигурациях были получены основные результаты, связанные с изучением ионных токов, текущих через мембрану целой клетки, и ионных токов, текущих через ионные каналы. Были изучены и классифицированы почти все ионные каналы мембран практически всех клеток органов и тканей живых организмов. Этому вопросу посвящается следующая глава.

Резюме

1. Метод фиксации потенциала на клетках заключается в том, что мембранный потенциал регистрируется микроэлектродом и подается на усилитель напряжения. С помощью электронной схемы с обратной связью его можно длительное время фиксировать (или поддерживать) на любом уровне путем пропускания тока через второй микроэлектрод, поэтому этот потенциал также называется поддерживаемым (holding potential). При помощи генератора прямоугольных импульсов электрического тока на мембране поддерживаемый потенциал можно смещать до некоторой новой величины и удерживать на этом уровне также с помощью электронной схемы с обратной связью.

2. Развитие метода фиксации потенциала заключается в разработке метода диализа клеток. Перфузионную камеру разделяют на два отсека. В перегородке есть коническое отверстие, размеры которого соответствуют размерам изучаемой клетки и к которому она подводится. Резкое создание в нижнем отсеке отрицательного давления разрывает часть мембраны, находящуюся со стороны этого отсека. Таким образом, с одной стороны перегородки находится внешняя часть мембраны, а с другой – внутренняя. У каждого отсека есть автономная система перфузии и электронно-измерительная схема.

3. Метод patch-clamp позволяет регистрировать на изолированных клетках их потенциалы, токи или одиночные ионные каналы посредством специальной стеклянной пипетки (patch-пипетки). Кроме того, метод позволяет регистрировать ионные каналы с изолированного кусочка мембраны, который может быть расположен по отношению к отверстию пипетки либо внешней, либо внутренней стороной.

Вопросы для повторения

1. Как совершенствовались методы фиксации потенциала применительно к клеткам?
2. Перечислите принципы исследования ионных токов у изолированных клеток методом patch-clamp.
3. Какие конфигурации patch-clamp вы знаете и что они позволяют делать?
4. Что такое перфоративный patch?



ИОННЫЕ КАНАЛЫ И ТОКИ ЧЕРЕЗ НИХ

В главе рассматриваются токи, зарегистрированные методом patch-clamp в конфигурации whole-cell, и токи через различные типы одиночных ионных каналов, относящихся к потенциалуправляемым, лигандуправляемым и механоуправляемым.

16.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИОННЫХ ТОКАХ ЧЕРЕЗ ИОННЫЕ КАНАЛЫ

Как обсуждалось ранее, ионы проходят через мембраны только по ионным каналам. Ток, протекающий через одиночный ионный канал, имеет вид, представленный на рис. 16.1. Канал находится в двух состояниях — открытом и закрытом. Величина тока, текущего через одиночный ионный канал, обычно составляет несколько пикоампер.

16.2. КАЛИЙНАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ УТЕЧКИ

Калийнатриевые каналы утечки имеют потенциалнезависимую основу. Их работа вносит вклад в потенциал покоя клетки.

В работах Б. Хилле (B. Hille) отмечается, что уже А. Ходжкин и А. Хаксли на фоне потенциала покоя демонстрировали небольшой компонент тока, приписываемый так называемому току утечки I_l (leak current). Этот ток маленький и имеет потенциалнезависимый механизм ионной проводимости. А. Ходжкин и А. Хаксли не выявили ионную основу тока утечки. Как было показано, на фоне потенциала покоя мембрана клетки относительно проницаема для калия и крайне плохо проницаема для ионов натрия. Эту проницаемость традиционно приписывали потенциалнезависимой и нечувствительной к ТЕА-утечке.

Белковая структура канала утечки, через которую в состоянии покоя клетки осуществляется выход ионов K^+ и вход ионов Na^+, не определена. Однако эту структуру назвали калий-натриевым каналом утечки. С такими каналами связывают формирование потенциала покоя. Механизм избирательной проницаемости мембраны в покое для K^+ и Na^+ точно не известен. Акцент делается на утечку K^+, потому что в среднем каналы в 100 раз более проницаемы для K^+, чем для Na^+.

16.3. ПОТЕНЦИАЛУПРАВЛЯЕМЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ И ТОКИ ЧЕРЕЗ НИХ

В этом подразделе мы расскажем о токах, протекающих как через одиночные потенциалуправляемые Na^+-, Ca^{2+}- и K^+-ионные каналы, так и через каналы в конфигурации whole-cell. Будут представлены вольт-амперные характеристики для каждого типа токов. Кроме того, мы приведем блокаторы для этих типов ионных каналов.

Существует огромное разнообразие потенциалуправляемых Na^+-, Ca^{2+}- и K^+-каналов. Оно необходимо для формирования специфического для клеток каждой ткани потенциала действия. Кроме того, в настоящее время создано большое количество фармакологических препаратов — ингибиторов того или иного ионного канала. Поэтому общие представления о работе ионных каналов и возможности их блокирования позволяют врачам подбирать необходимые фармакологические препараты для лечения заболеваний, в результате которых происходят изменения электрогенеза клеток. Особенно подобные препараты необходимы кардиологам и неврологам, сталкивающимся в своей работе именно с нарушениями формы и частоты генерации потенциалов действия, обусловленных изменениями в канальной активности, которую врачам необходимо скорректировать фармакологически.

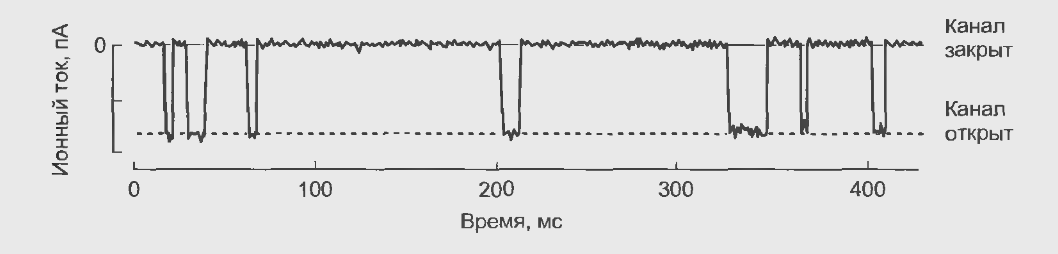


Рис. 16.1. Регистрация ионного тока, протекающего через одиночный ионный канал в открытом состоянии. Ионный ток, зарегистрированный методом patch-clamp, течет через крошечный участок возбудимой мембраны (patch), в которой находится один ионный канал. Этот канал демонстрирует семь открытий (семь отклонений нулевой линии вниз) (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. Sinauer Associates Inc., 1992)

16.3.1. Na^+-каналы

В настоящее время известно много типов Na^+-каналов. Их характерной чертой является способность активироваться и инактивироваться только под влиянием трансмембранного электрического потенциала. Именно поэтому их называют потенциалуправляемыми Na^+-каналами. При высоком уровне мембранного потенциала, т.е. в состоянии покоя, эти каналы закрыты и поток ионов Na^+ отсутствует.

На рис. 16.2 продемонстрированы Na^+-токи, зарегистрированные методом patch-clamp в конфигурации whole-cell у ряда электровозбудимых клеток при различных величинах смещения мембранного потенциала относительно поддерживаемого потенциала. Мы не приводим величины поддерживаемых потенциалов, поскольку они разные для клеток разных тканей. Однако приводятся величины смещений мембранного потенциала относительно поддерживаемого потенциала, при которых входящий Na^+-ток максимален, и величины, при которых инвертированный Na^+-ток (т.е. ток, изменивший свое направление) максимален. Разумеется, фаза деполяризации потенциала действия лежит в том диапазоне потенциалов, при которых Na^+-ток имеет входящее направление. Выходящее направление этого тока в естественных условиях не встречается, а присутствует только в условиях значительных смещений мембранного потенциала в эксперименте, что позволяет охарактеризовать проводимость каналов при всех возможных уровнях смещения потенциала.

Рис. 16.3 демонстрирует одиночные Na^+-каналы, зарегистрированные методом patch-clamp в конфигурации cell-attached.

На рис. 16.4 показана химическая структура некоторых природных блокаторов Na^+-каналов (тетродотоксина, сакситоксина) и синтетических блокаторов — местных анестетиков (прокаин, новокаин, ледокаин), часто применяющихся в медицинской практике.

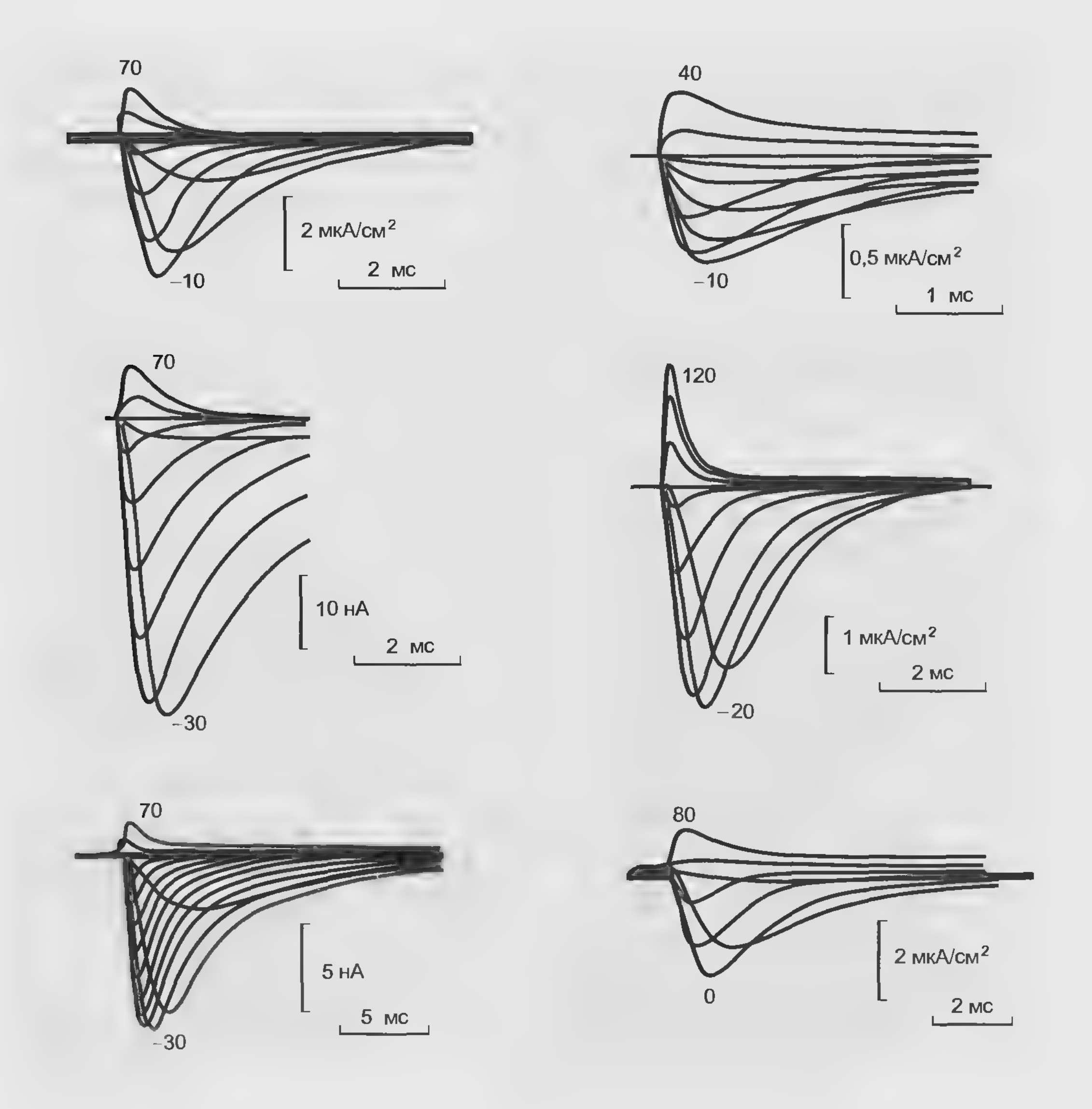


Рис. 16.2. Na^+-токи, зарегистрированные методом patch-clamp в конфигурации whole-cell у ряда электровозбудимых клеток при различных величинах смещения мембранного потенциала относительно поддерживаемого потенциала. K^+-каналы были ингибированы Cs^+, TEA или 4-аминопиридином (с изменениями из Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. Sinauer Associates Inc., 1992)

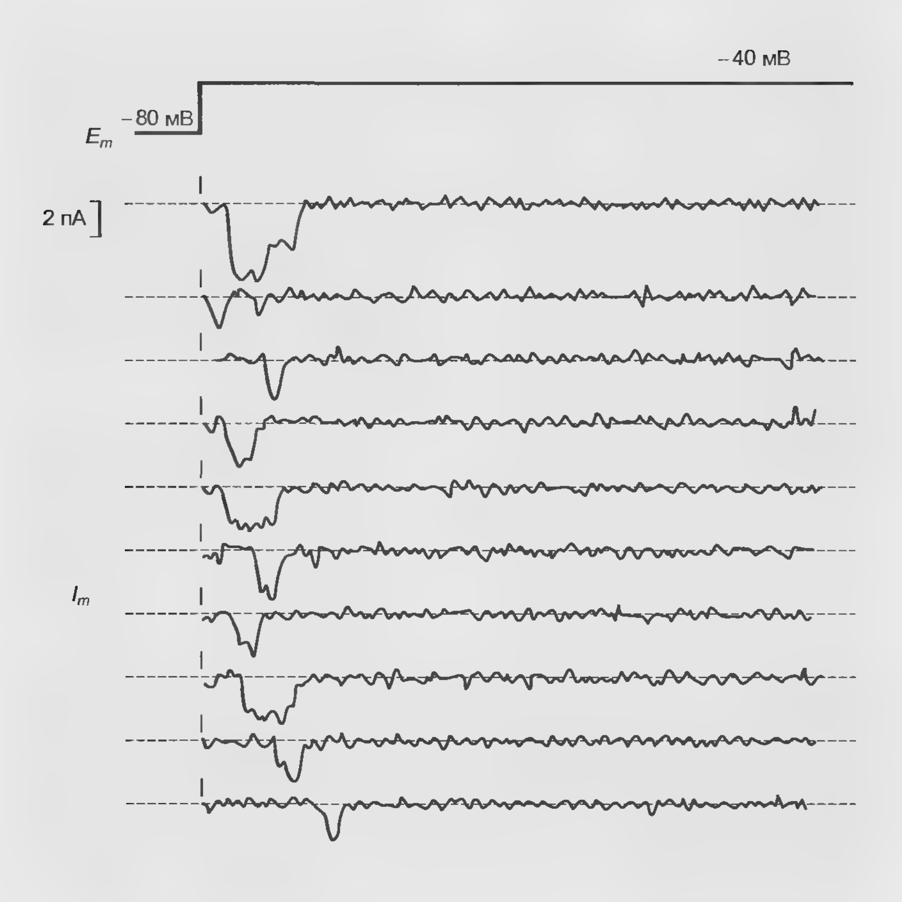


Рис. 16.3. Na^+-ток через одиночный Na^+-канал в мышечной клетке мыши. Регистрация методом patch-clamp в конфигурации cell-attached одиночных ионных каналов при смещениях мембранного потенциала от –80 до –40 мВ. Открытое состояние Na^+-каналов показано в виде смещения нулевой линии вниз, т. е. через канал течет входящий Na^+-ток (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes.* Sinauer Associates Inc., 1992)

Тетродоксин (TTX)

Сакситоксин (STX)

Прокаин

Рис. 16.4. Химическая структура блокаторов Na^+-каналов — тетродотоксинхлорида, сакситоксина (природных блокаторов) и прокаина (синтетического блокатора)

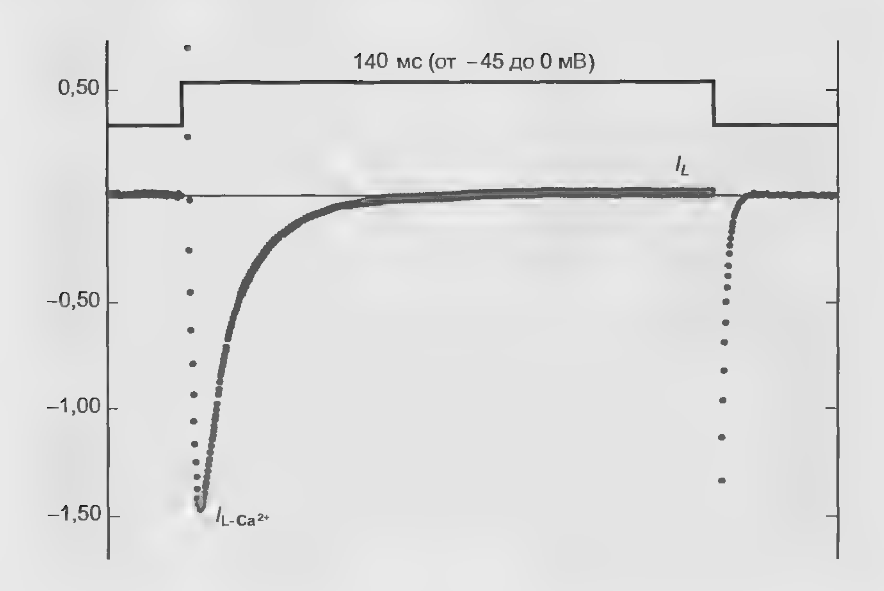


Рис. 16.5. Ca^{2+}-ток рабочего кардиомиоцита, зарегистрированного методом patch-clamp в конфигурации whole-cell при смещении мембранного потенциала до 0 мВ относительно поддерживаемого потенциала величиной −45 мВ. Na^+-ток подавлен поддерживаемым на уровне -45 мВ потенциалом, а K^+-ток — ионами Cs^+, блокаторами K^+-каналов находящимися как в заполняющем patch-пипетку растворе, так и в растворе, окружающем клетку. Представлен также поздний ток (I_L), сохраняющийся после блокады K^+-тока, природа которого разнообразна и будет обсуждаться далее (по Goedecke A., Heinicke T., Kamkin A., Kiseleva I., Strasser R.H., Decking U.K.M., Stumpe T., Isenberg G., Schrader J. 2001. Inotropic response to β-adrenergic receptor stimulation and anti-adrenergic effect of ACh in endothelial NO synthase-deficient mouse heart. *J. Physiol.* (*London*), 531, 195—204)

16.3.2. Ca^{2+}-каналы

В настоящее время описано и детально изучено большое количество разнообразных Ca^{2+}-каналов. Характерная черта Ca^{2+}-каналов возбудимых мембран — их способность активироваться только под влиянием трансмембранного электрического потенциала. Иначе говоря, эти каналы также являются потенциалуправляемыми. При высоком уровне мембранного потенциала, т. е. в состоянии покоя, они закрыты и поток ионов Ca^{2+} отсутствует. Если же Ca^{2+}-каналы открыты, то характерной особенностью I_{Ca} является его медленная активация и крайне медленная инактивация по сравнению с I_{Na}.

Типичный пример Ca^{2+}-тока рабочего кардиомиоцита, зарегистрированного методом patch-clamp в конфигурации whole-cell представлен на рис. 16.5. Этот ток зарегистрирован относительно поддерживаемого потенциала, равного −45 мВ при ступенчатом смещении потенциала от −45 до 0 мВ. При таком поддерживаемом потенциале Na^+-каналы инактивированы и нет нужды использовать их блокаторы для вычленения только Ca^{2+}-тока.

На рис. 16.6 представлена типичная вольт-амперная характеристика Ca^{2+}-тока рабочего кардиомиоцита.

В настоящее время получены убедительные данные о неоднородности популяции Ca^{2+}-каналов. К ним относятся L-, N-, T-, P- и R-типы ионных каналов Ca^{2+}. Из них наименее изучен R-тип. Он принадлежит к популяции Ca^{2+}-каналов нейрона и обладает выраженными свойствами L-, N-, T- и P-типов.

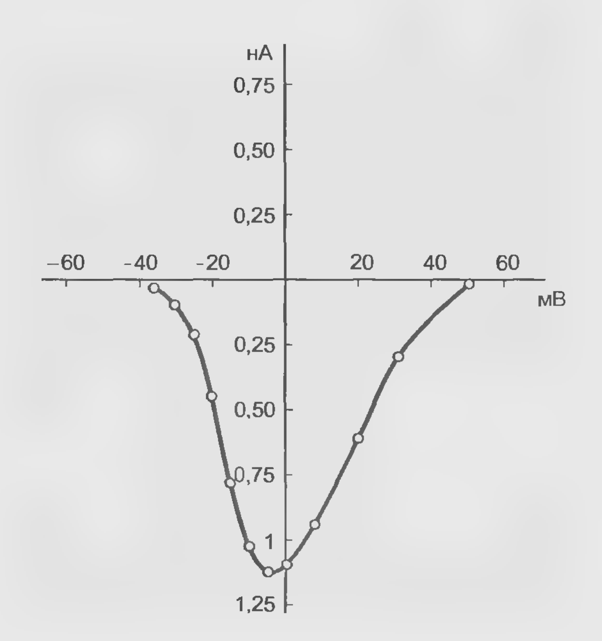


Рис. 16.6. Вольт-амперная характеристика Ca^{2+}-тока рабочего кардиомиоцита при смещении мембранного потенциала от 60 до +60 мВ относительно поддерживаемого потенциала, равного - 45 мВ. Наглядно демонстрируется, что максимальный Ca^{2+}-ток возникает при потенциале, лежащем около 0 мВ (в диапазоне от −40 до +50 мВ) (по Goedecke A., Heinicke T., Kamkin A., Kiseleva I., Strasser R.H., Decking U.K.M., Stumpe T., Isenberg G., Schrader J. 2001. Inotropic response to β-adrenergic receptor stimulation and anti-adrenergic effect of ACh in endothelial NO synthase-deficient mouse heart. *J.Physiol.* (*London*), 531, 195—204)

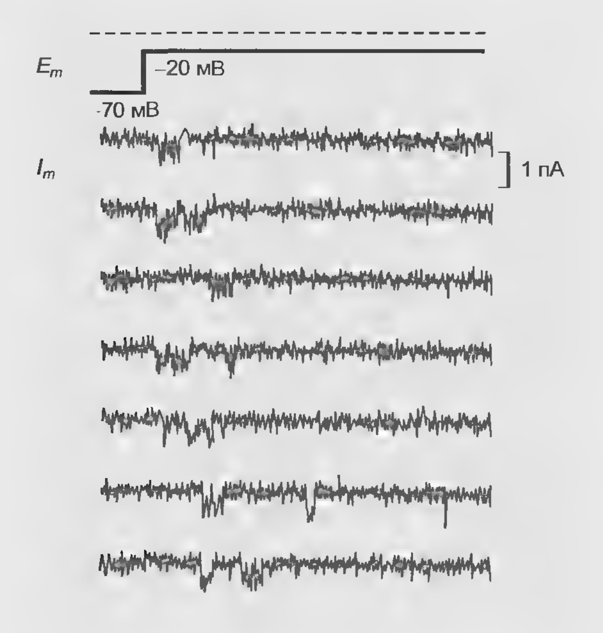


Рис. 16.7. Ca^{2+}-ток через одиночный Ca^{2+}-канал Т-типа. Регистрация одиночных ионных каналов осуществляется методом patch-clamp в конфигурации cell-attached. Открытое состояние Ca^{2+}-каналов представлено в виде смещения нулевой линии вниз, т. е. через канал течет входящий Ca^{2+}-ток. Он регистрируется на фоне смещения мембранного потенциала до –20 мВ относительно поддерживаемого потенциала, равного –70 мВ (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. Sinauer Associates Inc., 1992)

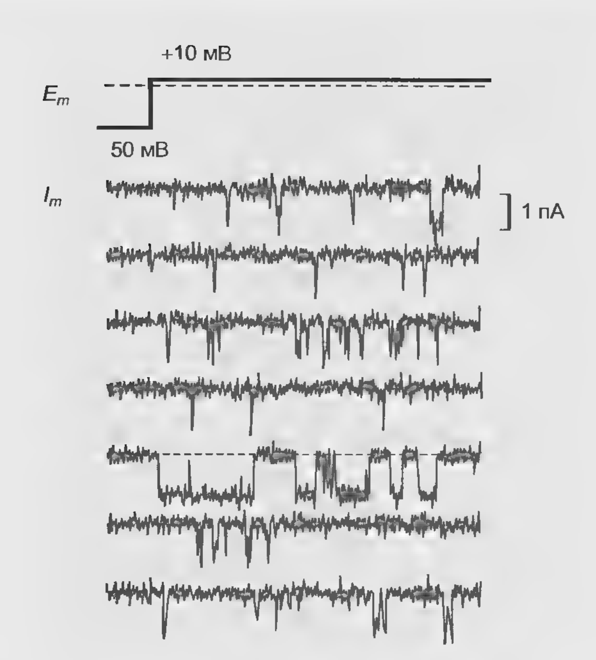


Рис. 16.8. Ca^{2+}-ток через одиночный Ca^{2+}-канал L-типа. Регистрация одиночных ионных каналов осуществляется методом patch-clamp в конфигурации cell-attached. Открытое состояние Ca^{2+}-каналов представлено в виде смещения нулевой линии вниз, т. е. через канал течет входящий Ca^{2+}-ток. Он регистрируется на фоне смещения мембранного потенциала до +10 мВ относительно поддерживаемого потенциала, равного 50 мВ (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. Sinauer Associates Inc., 1992)

На рис. 16.7 продемонстрированы одиночные Ca^{2+}-каналы Т-типа, а на рис. 16.8 одиночные Ca^{2+}-каналы L-типа.

Поскольку изучением Ca^{2+}-каналов занимались многие авторы, существует несколько классификаций или, вернее, названий одних и тех же типов каналов этой популяции. Мы приводим в табл. 16.1 классификацию, исходно рекомендованную выдающимся ученым из США Б. Хилле (B. Hille), так как она прочно вошла в мировую литературу. При этом необходимо отметить, что в научной литературе в настоящее время используется классификация Ca^{2+}-каналов на основе их молекулярно-биологических характеристик.

Успехи молекулярной биологии в области изучения молекулярной организации ионных каналов позволили ввести принципиально новую классификацию Ca^{2+}-каналов. Эта классификация основана на различиях в α_1-субъединице у каждого типа каналов. Согласно этой классификации все потенциалуправляемые Ca^{2+}-каналы были обозначены символом Ca_V (индекс «V» был взят от английского слова voltage для того, чтобы подчеркнуть, что эти каналы явля-

Таблица 16.1

Основные характеристики различных типов Ca^{2+}-ионных каналов по классификации Б. Хилле

Характеристика	Быстрые инактивирующиеся каналы		Медленные устойчивые каналы L (HVA-каналы, активирующиеся при высоком потенциале)
	T (LVA-каналы, активирующиеся при низком потенциале)	N, P/Q (HVA-каналы, активирующиеся при высоком потенциале)	
Диапазон активации	Позитивнее -70 мВ	Позитивнее –20 мВ	Позитивнее –10 мВ
Диапазон инактивации	От –100 до –60 мВ	От - 120 до –30 мВ	От -60 до –10 мВ
Проводимость одиночного канала	8 пСм	13 пСм	25 пСм
Кинетика одиночного канала	Короткая «взрывная» инактивация	Длительная «взрывная» инактивация	Непрерывное повторное открытие

Верапамил

Нифедипин BAY K 8644 Дилтиазем

Рис. 16.9. Химическая структура блокаторов Ca^{2+}-токов — верапамила, нифедипина, дилтиазема и активатора BAY K 8644

ются потенциалуправляемыми) и разделены на подгруппы:

Ca_V1 ($Ca_V1.1$ – $Ca_V1.4$), которые обусловливают L-тип Ca^{2+}-тока и включают каналы, содержащие субъединицы α_{1S}, α_{1C}, α_{1D}, α_{1F};

Ca_V2 ($Ca_V2.1$ – $Ca_V2.3$), которые обусловливают P/Q-, N- и R-типы Ca^{2+}-тока и включают каналы, содержащие субъединицы α_{1A}, α_{1B}, α_{1E};

Ca_V3 ($Ca_V3.1$ – $Ca_V3.3$), которые обусловливают T-тип Ca^{2+}-тока и включают каналы, содержащие субъединицы α_{1G}, α_{1H}, α_{1I}.

К блокаторам Ca^{2+}-каналов относится ряд двухвалентных катионов, таких как Ni^{2+}, Cd^{2+}, Co^{2+}, Mn^{2+} и трехвалентный катион Gd^{+}. Кроме того, ряд антагонистов Ca^{2+} блокируют токи через эти каналы (рис. 16.9). К ним относятся верапамил, D-600, нифедипин и дилтиазем, блокирующие преимущественно токи через L-тип Ca^{2+}-каналов.

16.3.3. K^+-каналы

Семья калиевых каналов также большая. Мы рассмотрим лишь основные наиболее представленные в мембранах типы K^+-каналов. Типичный пример выходящего K^+-тока рабочего кардиомиоцита, зарегистрированного методом patch-clamp в конфигурации whole-cell, представлен на рис. 16.10. Он зарегистрирован относительно поддерживаемого потенциала, равного –45 мВ (что инактивирует Na^+-ионные каналы) при ступенчатом смещении потенциала от –45 до 0 мВ. Для

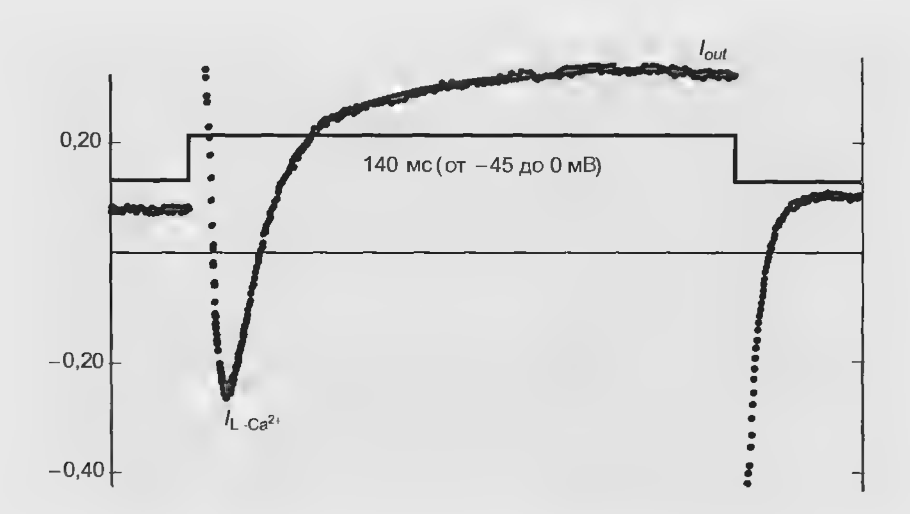


Рис. 16.10. Выходящий K^+-ток рабочего кардиомиоцита, зарегистрированный методом patch-clamp в конфигурации whole-cell при смещении мембранного потенциала до 0 мВ относительно поддерживаемого потенциала, величиной –45 мВ. Na^+-ток подавлен поддерживаемым на уровне –45 мВ потенциалом. Ca^{2+}-каналы не были блокированы, поэтому представлен входящий Ca^{2+}-ток, который переходит в выходящий K^+-ток (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Stretch-activated currents in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascular Res.* 2000, 48, 409—420)

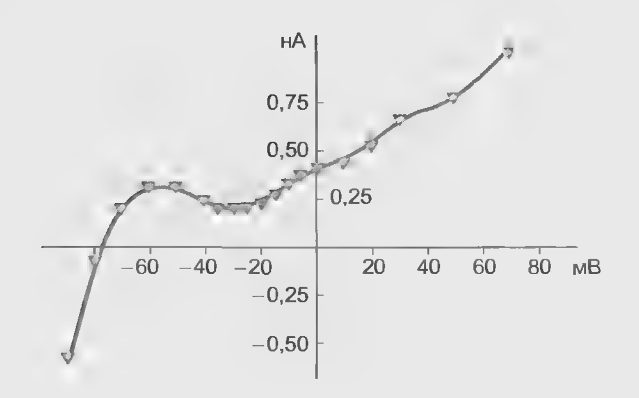


Рис. 16.11. Вольт-амперная характеристика K^+-тока рабочего кардиомиоцита при смещении мембранного потенциала от −90 до +90 мВ относительно поддерживаемого потенциала, равного −45 мВ (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Stretch-activated currents in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascular Res.* 2000, 48, 409—420)

наибольшей наглядности сохранен входящий Ca^{2+}-ток, который переходит в выходящий K^+-ток.

На рис. 16.11 представлена вольт-амперная характеристика K^+-тока рабочего кардиомиоцита при смещении мембранного потенциала от −90 до +90 мВ относительно поддерживаемого потенциала, равного −45 мВ. Пересечение вольт-амперной кривой с осью потенциала (на уровне −80 мВ) характеризует величину потенциала покоя клетки, поскольку измерения K^+-тока происходят в стандартных внеклеточной и внутриклеточной средах. Иначе говоря, ионы K^+ присутствовали и в перфузионном растворе, и в patch-пипетке.

Одиночные K^+-каналы, зарегистрированные методом patch-clamp в конфигурации cell-attached, представлены на рис. 16.12, а химическая структура их блокатора — тетраэтиламмония — на рис. 16.13.

К одному из типов калиевых ионных каналов относятся ионные каналы, через которые протекает так называемый **быстрый транзиторный выходящий K^+-ток** (fast transient K^+-current I_A, или transient outward current I_{to}). Эти каналы могут быть активированы только тогда, когда клетка деполяризуется после периода гиперполяризации. В конце первого потенциала действия они инактивированы. Следовая гиперполяризация потенциала действия устраняет их инактивацию, но эти каналы опять открываются только во время фазы деполяризации. Быстрый транзиторный выходящий K^+-ток так называется, поскольку ионные каналы, через которые он течет, быстро инактивируются. Каналы, обеспечивающие этот ток, непохожи на все другие потенциалуправляемые ионные каналы, если судить о них по скорости воротного механизма. Вклад I_A (I_{to}) в электрическую активность особенно значителен у клеток со спонтанной активностью, а также у клеток с низким потенциалом покоя, например, у рабочих

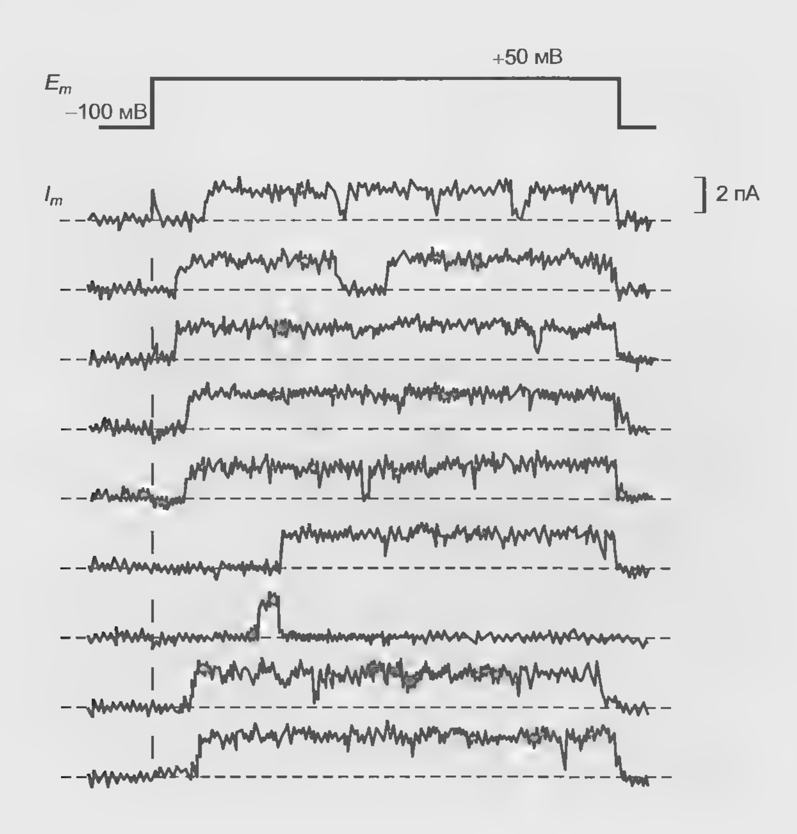


Рис. 16.12. K^+-ток через одиночный K^+-канал. Регистрация одиночных ионных каналов осуществлена методом patch-clamp в конфигурации cell-attached. Открытое состояние K^+-каналов представлено в виде смещения нулевой линии вверх, т. е. через канал течет выходящий K^+-ток. Он регистрируется на фоне смещения мембранного потенциала до +50 мВ относительно поддерживаемого потенциала, равного −100 мВ (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. Sinauer Associates Inc., 1992)

кардиомиоцитов потенциал покоя около –90 мВ, что достаточно для устранения инактивации I_A (I_{to}).

Как обсуждалось выше, проводимость каналов зависит от разности концентраций ионов внутри и снаружи клетки и потенциала мембраны, т. е. от электрохимического градиента. В таком случае, предполагая, что протекающий через одиночный канал ток лишь незначительно изменяет внутри- и внеклеточную концентрацию иона, можно ожидать, что ток, протекающий через канал, линейно зависит от мембранного потенциала. Таким образом, «нормальная» проводимость канала, если бы он был просто порой в клеточной мембране, подразумевает линейную вольт-амперную зависимость. Однако каналы формируются одним или несколькими довольно большими молекулами белков, поэтому их проводимость зависит, как правило, не только от электрохимического градиента иона, но и от свойств молекул, образующих каналы. Поэтому во многих случаях ток, протекающий через них, зависит от мембранного потенциала нелинейно, т. е. вольт-амперная кривая отклоняется от прямой линии. Такое отклонение было названо аномальным выпрямлением. Среди K^+-ионных каналов выделяют два различных типа аномальной проводимости.

Во-первых, **rectifier K^+-channels — калиевые каналы аномального выпрямления**. К ним относятся **outward rectifier K^+-channels,** аномальность которых связана с тем, что проводимость этих каналов уменьшается при гиперполяризации и увеличивается при деполяризации, и **inward rectifier K^+-channels**, аномальность которых связана с тем, что проводимость этих каналов увеличивается при гиперполяризации и уменьшается при деполяризации. Тогда вольт-амперную кривую для outward rectifier K^+-channels можно назвать **вольт-амперной кривой аномального выпрямления с током выходящего направления**, а для inward rectifier K^+-channels — **вольт-амперной кривой аномального выпрямления с током входящего направления**.

Во избежание определенного терминологического непонимания очень важно напомнить читателю, что в физиологических условиях, т. е. при тех величинах мембранных потенциалов, которые характерны для клетки, K^+-ток всегда **выходящий**. Однако при изучении свойств каналов, например, их вольтамперных характеристик, проводят ступенчатое смещение мембранного потенциала от величины поддерживаемого потенциала в область нефизиологических отрицательных (до –100 мВ) и положительных значений (до +100 мВ). Такие выраженные смещения необходимы для того, чтобы охарактеризовать как «поведение» ионных каналов, так и «поведение» токов, протекающих через них. Именно в этих не характерных для клеток диапазонах потенциалов и проявляются отклонения вольт-амперной кривой K^+-каналов от линейности, названные аномальным выпрямлением. Обычно аномальность проявляется, когда мембрану ступенчато гиперполяризуют от уровня потенциала покоя в более отрицательную область вплоть до –100 мВ. Несмотря на нефизиологичность воздействий,

$$H_5C_2-\overset{\oplus}{N}(C_2H_5)_2-C_2H_5$$

TEA

Рис. 16.13. Химическая структура блокатора K^+-тока — тетраэтиламмония

различия в «поведении» позволяют предполагать наличие разных каналов, т. е. белков, что помогает фармакологам синтезировать вещества, воздействующие специфически на конкретный тип канала.

Таким образом, под **inward rectification** подразумевается K^+-ток через каналы, работающие как клапан или диод, т. е. в которых предпочтение отдается входу калиевых ионов в клетку и, соответственно, входящему току при искусственном ступенчатом смещении мембранного потенциала от уровня потенциала покоя в сторону гиперполяризации, но не выходу калиевых ионов при деполяризации. Аномальное выпрямление с током входящего направления, отражающее увеличенный вход калиевых ионов под действием электрического тока отрицательной полярности, выражается на вольт-амперной кривой в виде ее большего наклона в области отрицательных потенциалов (более отрицательных, чем величина потенциала покоя). Поскольку выходящий K^+-ток через эти каналы при ступенчатом смещении мембранного потенциала в область отрицательных значений реверсируется на уровне потенциала покоя, где становится входящим, эти токи и были условно названы **K^+-токами аномального выпрямления входящего направления**, а вольт-амперные кривые — кривыми аномального выпрямления с током входящего направления. Б. Хилле обозначил каналы для этого вида тока как K^+_{ir}. Чаще используется обозначение I_{K1}.

Во-вторых, это **delayed rectifier K^+-channels — калиевые каналы задержанного выпрямления**. Исходя из названия, можно предположить, что они отвечают на изменения мембранного потенциала не мгновенно. Действительно, эти каналы открываются и тем самым меняют проводимость мембраны с задержкой после ступенчатого смещения потенциала относительно поддерживаемого потенциала. Они закрыты в течение потенциала покоя. При потенциале действия они не препятствуют развитию быстрого входящего Na^+-тока, т. е. фазы деполяризации, и активируются потенциалами, которые преобладают к концу этой фазы. Протекающие через них токи обозначаются как I_K.

Еще один тип K^+-каналов – так называемые Ca^{2+}-активируемые K^+-каналы. Ток через эти каналы обычно обозначается как $I_{K(Ca)}$. Эти достаточно давно описанные ионные каналы включают два подтипа, свойства которых представлены в табл. 16.2.

Таблица 16.2

Свойства двух подтипов Ca^{2+}-активируемых K^+-каналов

Свойство	ВК-тип (или maxi)	SK-тип
Необходимая для активации $[Ca]_{in}$	1 – 10 мкМ (при –50 мВ)	1 – 100 нМ
Потенциал-сенситивность	Слабая	Слабая или отсутствует
Проводимость через одиночный канал	100 – 250 пСм	4 – 14 пСм
Пептидный блокатор	Карботоксин (нМ)	Апамин (пМ)
Сенситивность для внеклеточного ТЕА	Сенситивны (< мМ)	Резистентны

16.3.4. Связь различных потенциалов действия с ионными токами

Ранее, рассматривая потенциал действия, мы на качественном уровне, установили связь потенциала действия с ионными токами (см. рис. 13.14). В этом подразделе мы на конкретных примерах обсудим связь потенциала действия с ионными токами. Мы рассмотрим этот вопрос применительно к клеткам нервной системы и клеткам сердца: во-первых, потенциал действия нервной клетки (см. рис. 16.14) и самопроизвольное смещение мембранного потенциала до уровня критического потенциала у пейсмейкерной нервной клетки (см. рис. 16.15); во-вторых, потенциалы действия рабочего кардиомиоцита (см. рис. 16.16) и клетки синоатриального узла сердца, обладающей автоматией, а также механизм самопроизвольного смещения мембранного потенциала до уровня критического потенциала у этой клетки (см. рис. 16.17).

Потенциалы действия нервных клеток

Связь потенциала действия нервной клетки с ионными токами представлена в синхронной записи на рис. 16.14. На рис. 16.14, *а* показан потенциал действия нервной клетки, имеющий, соответственно, фазы деполяризации и реполяризации. Рис. 16.14, *б* демонстрирует суммарный ионный ток, который приводит к возникновению потенциала действия. Рис. 16.14, *в* показывает синхронную запись разделенных компонент ионных токов: входящий Na^+-ток, протекающий через потенциалуправляемые Na^+-каналы, и выходящий K^+-ток, осуществляемый через потенциалуправляемые K^+-каналы. Форма потенциала действия определяется временными характеристиками мембранных токов. На уровне критического потенциала наблюдается активация входящего Na^+-тока, который инактивируется, когда мембранный потенциал достигнет положительных значений. Эта инактивация происходит одновременно с активацией выходящего K^+-тока (поскольку каналы обоих типов потенциалуправляемые). После достижения мембранного потенциала уровня потенциала покоя выходящий K^+-ток инактивируется. Этот механизм характерен для клеток, генерирующих потенциал действия в ответ на электрический раздражитель. Что же лежит в основе механизма самопроизвольной генерации потенциалов действия?

На рис. 16.15 продемонстрирована связь потенциала действия и самопроизвольного смещения мембранного потенциала до уровня критического потенциала с некоторыми ионными токами у нервной клетки с регулярной ритмической активностью. Потенциал мембраны такой клетки определяется активностью шести токов, которые были обнаружены у клеток с ритмичным электрогенезом. Во-первых, это, разумеется, ток, генерируемый электрогенным Na^+/K^+-насосом мембраны, и выходящий K^+-ток утечки, которые создают потенциал покоя. Далее, это входящий Na^+-ток (или в отдельных случаях входящий Ca^{2+}-ток), формирующий фазу деполяризации потенциала действия, и так называе-

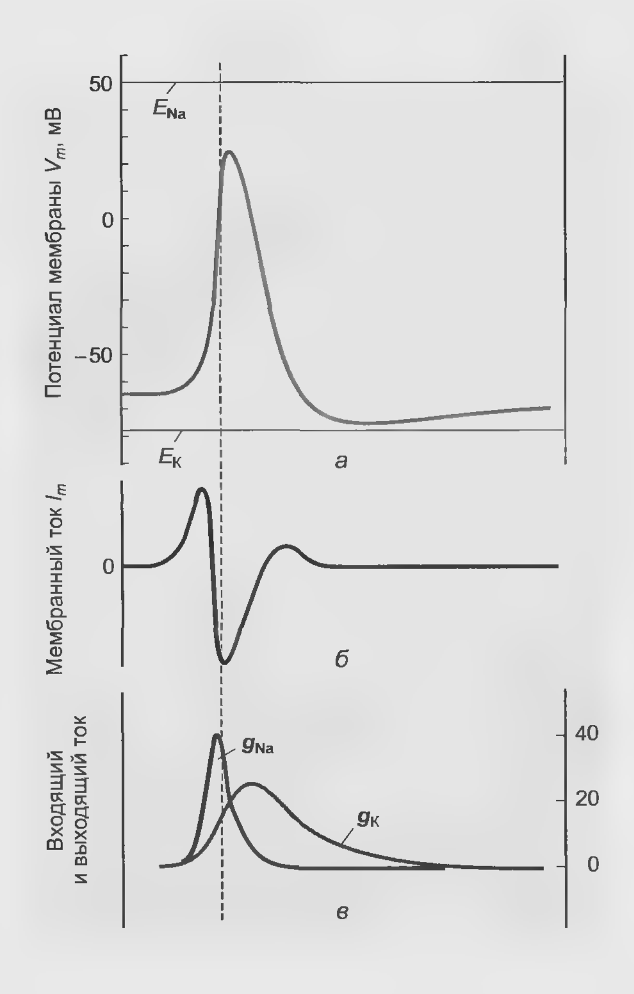


Рис. 16.14. Связь одиночного потенциала действия нервной клетки с ионными токами. (а) Потенциал действия. Прямыми линиями помечены равновесный натриевый и калиевый потенциалы. (б) Суммарный мембранный ток, который ведет к генерации потенциала действия. (в) Две компоненты ионных токов: входящий Na^+-ток через потенциалуправляемые Na^+-каналы и выходящий K^+-ток через потенциалуправляемые K^+-каналы. Показано изменение во времени проводимости g_{Na} и g_K (по Katz B. *Nerve, muscle and synapse*. McGraw-Hill Book Company, 1966 с дополнениями)

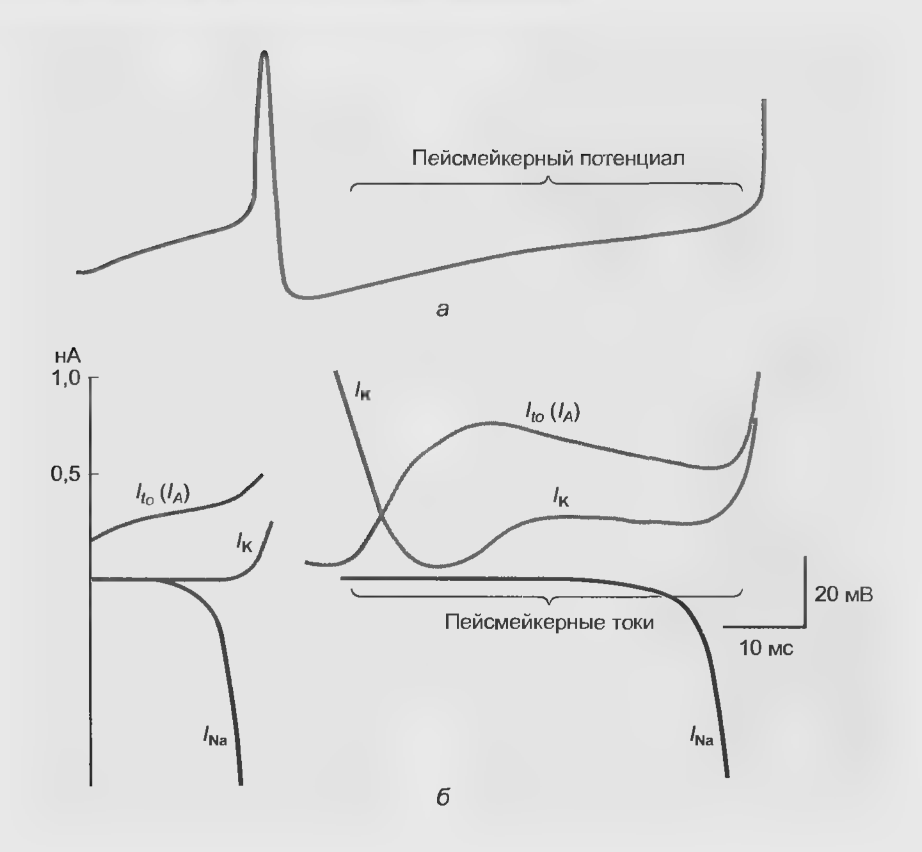


Рис. 16.15. Связь потенциала действия и самопроизвольного смещения мембранного потенциала до уровня критического потенциала с некоторыми ионными токами у нервной клетки с регулярной ритмической активностью. (а) Потенциал действия клетки с регулярной ритмической активностью. (*б*) Компоненты ионных токов, формирующих этот потенциал действия. Показаны входящий Na^+-ток (I_{Na}), создающий фазу деполяризации потенциала действия, выходящий K^+-ток (I_K), формирующий фазу реполяризации потенциала действия, и быстрый транзиторный выходящий K^+-ток (I_{to}) (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. Sinauer Associates Inc., 1992)

мый выходящий K^+-ток задержанного выпрямления (I_K), формирующий фазу реполяризации потенциала действия. Наконец, это два типа ионных токов, которые смещают мембранный потенциал до уровня критического потенциала в период между потенциалами действия. Первый тип – это сильный входящий Na^+-ток, текущий по другим каналам, нежели вышеописанные, которые формируют фазу деполяризации потенциала действия. Именно этот ионный ток смещает мембранный потенциал в сторону деполяризации к критическому потенциалу. К другому типу относится быстрый транзиторный выходящий K^+-ток (fast transient K^+-current I_A, или transient outward current I_{to}), инактивация которого устраняется следовой гиперполяризацией. Он активируется в промежутке между двумя потенциалами действия в подпороговой области мембранного потенциала. Этот ток менее чувствителен к тетраэтиламмонию и в большей степени блокируется 4-аминопиридином, чем I_K. Кроме этих шести описанных ионных токов есть еще два – медленные Na^+-ток и K^+-ток. Они приводят к самоподдерживающимся осцилляциям мембранного потенциала, которые лежат в основе периодических пачечных разрядов нейронов.

Потенциалы действия клеток сердца

На рис. 16.16 продемонстрирована связь потенциала действия клетки рабочего миокарда с ионными токами. На рис. 16.16, *а* показана форма потенциала действия рабочего кардиомиоцита, который включает фазы быстрой деполяризации, ранней реполяризации, плато и, наконец, окончательной реполяризации. На рис. 16.16, *б* показано развитие во времени и направление суммарного ионного тока через мембрану. Входящие токи вынесены на рис. 16.16, *в*, а выходящие – на рис. 16.16, *г*.

Потенциал действия возникает и нарастает, когда стимул выше порогового быстро деполяризует мембрану, активируя быстрые Na^+-каналы. Поэтому фаза быстрой деполяризации связана с входом Na^+ в кардиомиоцит за счет резкого увеличения g_{Na}. Входящий Na^+-ток, осуществляемый через потенциалуправляемые Na^+-каналы, не только очень быстро активируется, но и также быстро инактивируется. Инактивация Na^+-каналов потенциалзависима и происходит, когда фаза деполяризации достигает значений от +25 до +30 мВ. Именно такая кинетика входящего Na^+-тока определяет специфическую (практически вертикальную) форму фазы деполяризации потенциала действия.

Как видно из представленной на рис. 16.16 формы потенциала действия рабочего кардиомиоцита, вслед за фазой деполяризации наступает достаточно короткая фаза ранней реполяризации, которая начинается от пика потенциала действия и заканчивается с началом фазы плато. Фаза ранней или частичной реполяризации происходит за счет выхода K^+ через ионные каналы мемб-

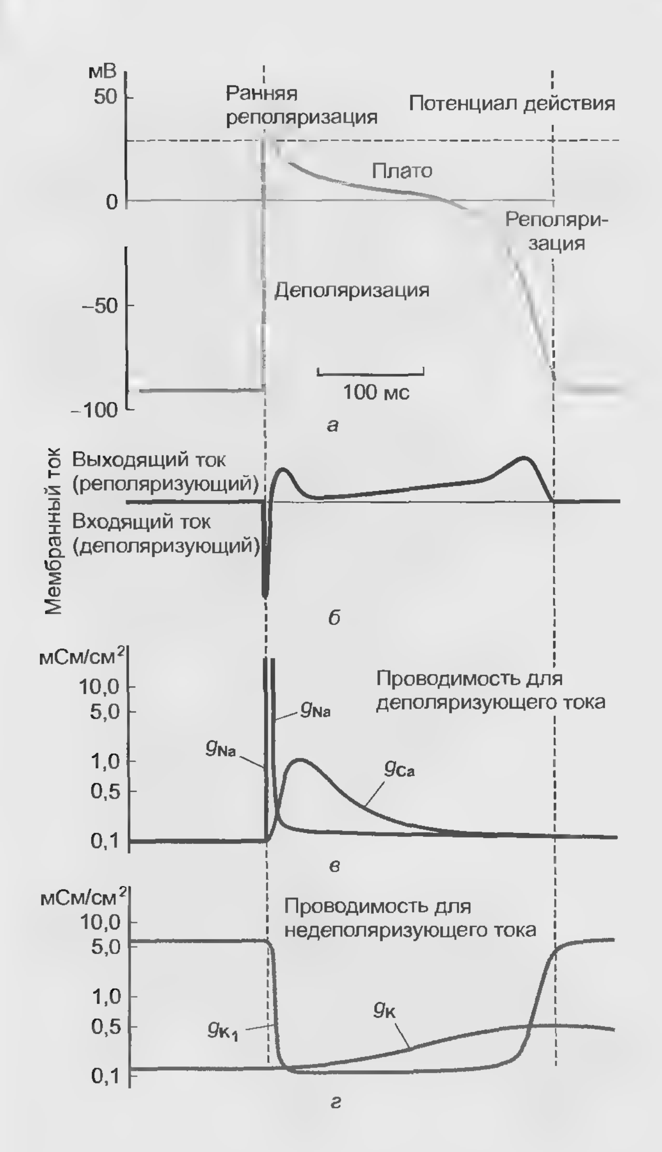


Рис. 16.16. Связь потенциала действия клетки рабочего миокарда с ионными токами. (а) Форма потенциала действия рабочего кардиомиоцита. (б) Развитие во времени и направление суммарного ионного тока через мембрану, который равен выходящему току за вычетом входящего тока. Показано изменение во времени проводимости для деполяризующих (в) или реполяризующих ионных токов (г) во время потенциалов действия

раны, проводящие транзиторный выходящий ток (I_{to}). Активация этих K^+-каналов во время фазы ранней реполяризации вызывает кратковременный выход K^+ из клетки, потому что внутренняя часть клетки заряжена положительно. Кроме того, внутренняя концентрация K^+ значительно превосходит внешнюю. В результате такого транзиторного выхода положительно заряженных ионов клетка на короткое время частично реполяризуется. Эта частичная реполяризация активирует входящий Ca^{2+}-ток, и у потенциала действия начинается фаза плато.

Развитие фазы плато связано с равновесием между входом в кардиомиоцит ионов Ca^{2+} через Ca^{2+}-каналы и выходом ионов K^+ через K^+-каналы нескольких видов. Как видно из рисунка, Ca^{2+}-каналы активируются и инактивируются несоизмеримо более медленно, чем Na^+-каналы. Вход положительных зарядов, переносимых ионами Ca^{2+}, сбалансирован выходом положительных зарядов, переносимых ионами K^+. В тканях сердца были идентифицированы различные типы Ca^{2+}-каналов. Наиболее широко распространенным типом является их L-тип. На рисунке видно, что после того, как входящий Ca^{2+}-ток достигает своего максимального значения, его инактивация происходит очень медленно. Ионы K^+ выходят через ряд каналов, которые проводят, в основном, I_{to}, I_K и I_{K1} токи. Как было сказано ранее, ток I_{to} ответственен за фазу ранней реполяризации, но не инактивируется полностью до тех пор, пока не закончится фаза плато. Во время этой фазы потенциала действия трансмембранный концентрационный градиент ионов K^+ фактически такой же, как и во время фазы реполяризации, но внутриклеточный потенциал мембраны положителен. Поэтому градиенты концентрации и электрического поля способствуют выходу ионов K^+ из клетки. Если бы g_K была во время плато такая же, как во время фазы реполяризации, то выход ионов K^+ во время фазы плато значительно превосходил бы вход Ca^{2+} и фаза устойчивого плато не возникала бы. Однако как только начинает развиваться потенциал действия, достигающий определенных положительных значений, g_K внезапно уменьшается.

Процесс окончательной реполяризации начинается в конце фазы плато, когда выход K^+ из клетки сердца начинает превышать вход Ca^{2+}. Как мы уже отмечали, по крайней мере, три K^+-тока, направленных наружу (I_{to}, I_K и I_{K1}), вносят вклад в окончательную реполяризацию клеток сердца. Выходящий транзиторный ток (I_{to}) и калиевый ток задержанного выпрямления (I_K) способствуют реполяризации. K^+-ток аномального выпрямления входящего направления, I_{K1}, не участвует в возникновении реполяризации, потому что проводимость этих каналов очень мала в диапазоне значений потенциала, которые преобладают в течение плато. Однако I_{K1}-каналы вносят существенный вклад в скорость реполяризации с момента начала фазы реполяризации. По мере того, как общий выход катионов смещает потенциал к потенциалу покоя, амплитуда I_{K1} постепенно увеличивается.

В заключение рассмотрим потенциал действия клетки узловой ткани сердца и его связь с ионными токами (рис. 16.17). У этих клеток, обладающих автоматией, потенциал покоя менее отрицателен, чем у кардиомиоцитов предсердий или желудочков, потому что I_{K_1} у этих клеток встречается редко. Вследствие этого, у клеток узловой ткани отношение g_K к g_{Na} в течение потенциала покоя намного меньше, чем у кардиомиоцитов.

На рис. 16.17, *а* продемонстрированы типичные потенциалы действия узловой клетки сердца, проявляющей автоматию. Самопроизвольное смещение мембранного потенциала до уровня критического потенциала применительно к сердцу имеет специфическое название — медленная диастолическая деполяризация. На рис. 16.17, *б* представлены ионные токи, опосредующие подобные потенциалы действия. В формирование медленной диастолической деполяризации, которая характерна для клеток сердца, обладающих автоматией, вно-

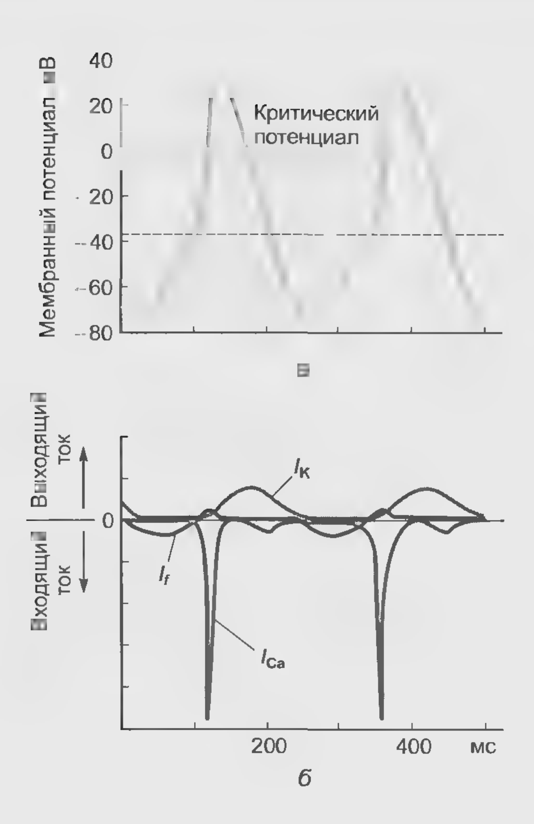


Рис. 16.17. Связь потенциала действия узловой клетки сердца с ионными токами. В основе спонтанных изменений мембранного потенциала (а) в синоатриальном узле лежат три тока (б): неселективный входящий ток (I_f), который переносится катионами и не блокируется ТТХ, медленный входящий Ca^{2+}-ток (I_{Ca}) и выходящий K^+-ток (I_K) (по данным, представленным Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. Sinauer Associates Inc., 1992)

сят вклад несколько ионных токов. В клетках синоатриального узла, по крайней мере, три ионных тока формируют медленную диастолическую деполяризацию: 1) входящий ток I_f, вызванный гиперполяризацией; 2) входящий Ca^{2+} ток I_{Ca}; 3) выходящий ток I_K.

Входящий ток, I_f (I_{funny}), активируется ближе к концу реполяризации. Он переносится, главным образом, ионами Na^+ через специфические каналы, которые отличаются от быстрых Na^+-каналов тем, что активируются по мере того, как мембранный потенциал становится более отрицательным, чем –50 мВ. Чем более отрицателен мембранный потенциал, тем большая активация I_f имеет место.

Второй ток, ответственный за диастолическую деполяризацию, это Ca^{2+}-ток (I_{Ca}). Он активируется к концу потенциала покоя по мере того, как трансмембранный потенциал достигает величины около –55 мВ и становится более положительным. Как только каналы активированы, вход ионов Ca^{2+} в клетку увеличивается. Этот поток положительных ионов ускоряет диастолическую деполяризацию, которая затем приводит к фазе нарастания потенциала действия.

Развитию диастолической деполяризации, опосредованной двумя входящими токами, I_f и I_{Ca}, противодействует выходящий K^+-ток задержанного выпрямления (I_K). Он стремится реполяризовать клетку после того, как потенциал действия достиг максимального значения. Ионы K^+ продолжают выходить из клетки и после полной реполяризации, хотя этот выход уменьшается. Как только I_K уменьшается, его противодействие деполяризующим влияниям двух входящих токов (I_{Ca} и I_f) постепенно уменьшается, и вновь активируется I_f.

16.4. ЛИГАНДУПРАВЛЯЕМЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ И ТОКИ ЧЕРЕЗ НИХ

На примере двух различных типов лигандуправляемых ионных каналов (одиночного ионного канала, связанного с ACh-рецептором, и одиночного K^+-канала, активируемого ACh) мы продемонстрируем условия, приводящие к их открытию, и токи, текущие через них.

Для описания первого типа лигандуправляемых ионных каналов в качестве примера приведем никотиновый ацетилхолиновый рецептор, который сам является ионным каналом. На рис. 16.18, *а* показана регистрация тока

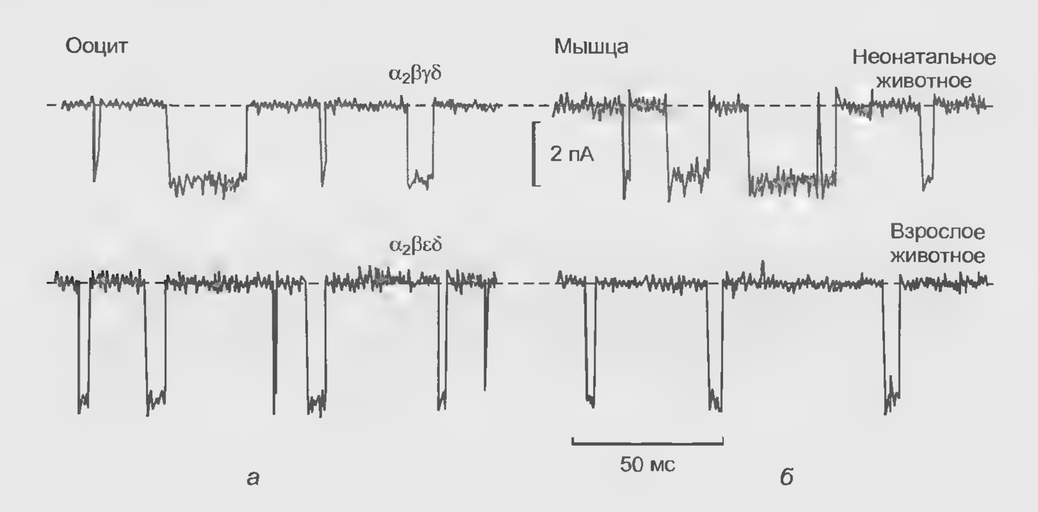


Рис. 16.18. Регистрация тока, протекающего через одиночный ионный канал бычьего nACh-рецептора экспрессированного в ооцит ксенопуса (а) и мембрану клетки эмбриональных и взрослых мышц (б) (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes* Sinauer Associates Inc., 1992)

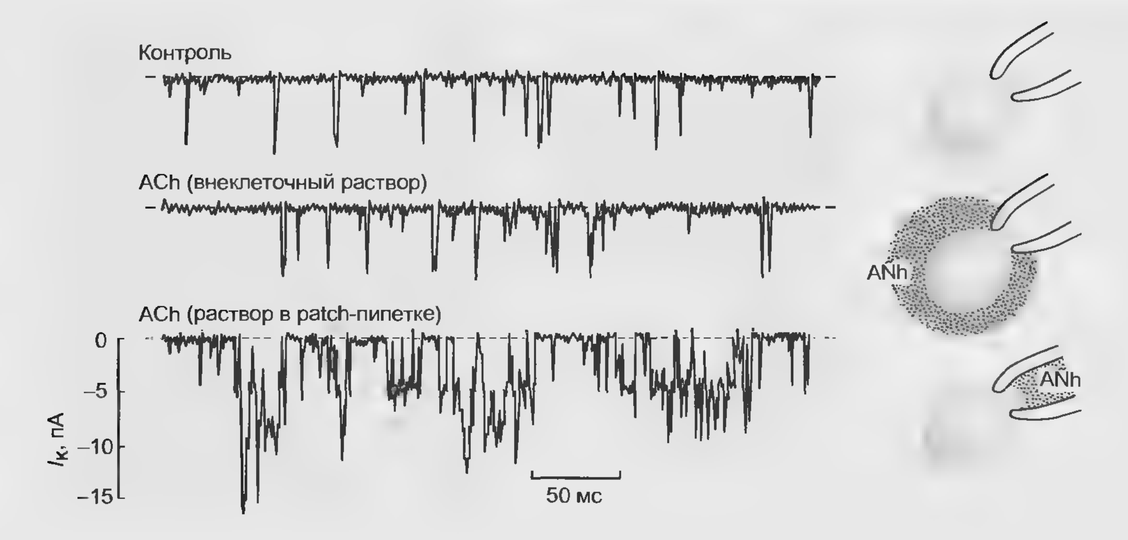


Рис. 16.19. Регистрация входящего K^+-тока, протекающего через K^+-канал, активируемый ACh, — K(ACh)-канал в cell-attached конфигурации. Верхняя кривая демонстрирует контрольную регистрацию, средняя показывает регистрацию на фоне введенного в перфузионный раствор ACh в концентрации 100 нМ. Нижняя кривая демонстрирует регистрацию на фоне введенного в patch-пипетку ACh в концентрации 10 нМ (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. Sinauer Associates Inc., 1992)

в конфигурации outside-out patch, протекающего через одиночный ионный канал бычьего nACh-рецептора, экспрессированного в ооцит ксенопуса. Этот лигандуправляемый канал состоит из нескольких субъединиц. В первом случае (вверху) канал имеет конфигурацию $\alpha_2\beta\gamma\delta$, во втором случае (снизу) — конфигурацию $\alpha_2\beta\varepsilon\delta$. В обоих случаях одиночный ток возникает при стимуляции канала ACh в концентрации 500 нМ. На рис. 16.18, *б* показана реакция nACh-рецептора эмбриональной и взрослой мышц на приложение ACh. В обоих случаях реакции возникают только на аппликацию ACh.

В качестве второго типа лигандуправляемого ионного канала рассмотрим K^+-ионный канал, активируемый ACh. На рис. 16.19 показана регистрация входящего K^+-тока, активируемого ACh. Такой канал иначе пишется как K(ACh)-канал. Контрольная регистрация демонстрирует определенную активность канала. На фоне введенного в перфузионный раствор ACh в концентрации 100 нМ вероятность открытия канала не меняется, поскольку он находится под patch-пипеткой и ACh не может проникнуть в эту область. Нижняя кривая демонстрирует регистрацию на фоне введенного в patch-пипетку ACh в концентрации 10 нМ. В этом случае наблюдается выраженная активация канала, поскольку соединение контактирует с его рецептором. Схема, в результате которой происходят конформационные изменения K(ACh)-канала и он становится открытым, представлена на рис. 16.20.

Рис. 16.20 демонстрирует модуляцию K(ACh)-канала. Только три макромолекулы участвуют в этом сигнальном каскаде: сам рецептор (M), G-белок (G_k) и канал. Активация G-белка приводит к прямому взаимодействию с каналом без участия системы цитоплазматических вторичных мессенджеров.

Все остальные вопросы, связанные с лигандуправляемыми ионными токами, детально изложены в разд. III.

16.5. МЕХАНОУПРАВЛЯЕМЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ И ТОКИ ЧЕРЕЗ НИХ

Большинство механосенситивных каналов активируется «взрывным хлопаньем», возникающим при приложении в patch-пипетку отрицательного давления.

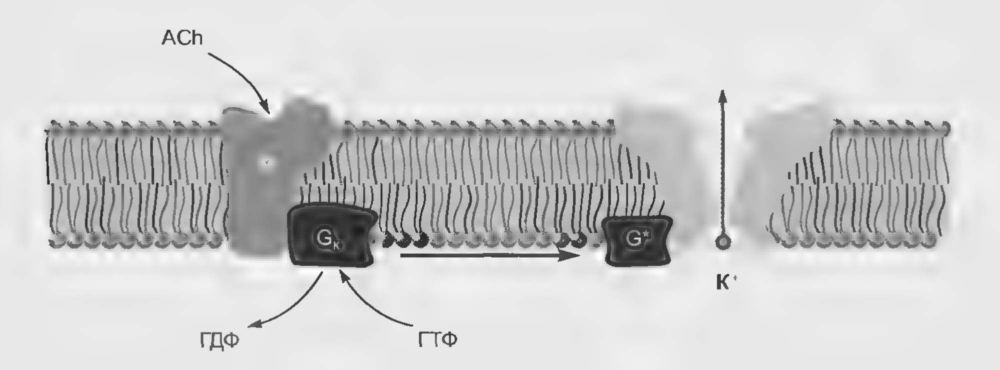


Рис. 16.20. Модуляция K(ACh)-канала (M — рецептор, G-белок — G_k; канал — G* (G-белок в активном состоянии)) (по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. Sinauer Associates Inc., 1992)

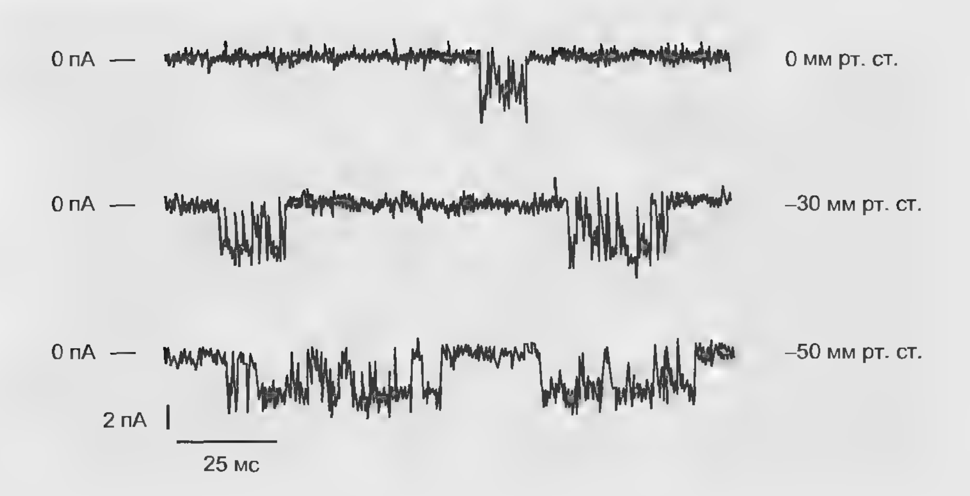


Рис. 16.21. Эффект дискретного уменьшения давления в patch-пипетке в конфигурации cell-attached на катионселективный канал в мышце эмбриона цыпленка. Входящий ток представляет собой смещение нулевого тока вниз (150 мМ K^+ в пипетке и обычный раствор солевой раствор в перфузионной камере). Потенциал на пипетке +50 мВ (по Guharay F., Sachs F. 1984. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. *J. Physiol.* (*London*) 352:685—701)

В подразделе рассмотрены методы изучения механосенситивных токов, протекающих через одиночный канал, целую клетку и клонированный канал. Представлен перечень ингибиторов и активаторов механосенситивных каналов и обсуждаются механизмы их действия. Особое внимание обращено на эффекты деполимеризации цитоскелета. Рассмотрим эти вопросы подробно.

Изучение механосенситивных ионных каналов (МСК) крайне важно, поскольку, например, в сердце, они определяют механоиндуцированные аритмии. Как обсуждалось ранее, МСК реагируют на механическое воздействие, приложенное к клетке. Помимо большого сходства в основных формах и способах активации, они также демонстрируют сходство и в кинетике активации. Большинство МСК активируется «взрывным хлопаньем». Рис. 16.21 иллюстрирует эффект механического воздействия на катионселективный МСК путем уменьшения давления в patch-пипетке (suction) в конфигурации cell-attached. Из рисунка следует, что увеличение отрицательного давления, ведущее к увеличению изгиба мембраны, приводит к увеличению вероятности открытия МСК.

16.5.1. Методы механической стимуляции

Прежде всего необходимо остановиться на методах механической стимуляции, применение которых приводит к активации МСК. Для изучения отдельных каналов и целых клеток был разработан ряд методов.

1. Изучение одиночных механосенситивных каналов:

а) регистрация активности одиночных каналов в конфигурации cell-attached patch при помощи давления, приложенного через patch-пипетку к мембране клетки;

б) регистрация активности одиночных каналов в конфигурации whole-cell от маленьких клеток;

в) регистрация активности одиночных каналов в конфигурации cell-attached patch на фоне раздувания клетки посредством гипотонического стресса (swelling), прикладываемого к целой клетке;

г) регистрация активности одиночных каналов в конфигурации cell-attached patch при растяжении целой клетки.

2. Изучение токов, текущих через механосенситивные каналы в конфигурации whole-cell:

а) прямое механическое растяжение клетки, т. е. увеличение натяжения ее мембраны;

б) раздувание клетки посредством подачи внутрь patch-пипетки положительного гидростатического давления в конфигурации whole-cell, в результате чего клетка увеличивает объем за счет введенного в нее раствора из patch-пипетки (inflation), или осмотическое раздувание клетки при применении гипотонического раствора в перфузионной камере в результате чего клетка также увеличивает объем (swelling).

3. Изучение клонированных каналов, встроенных в бислой, липосомы или специфически созданные мембранные выпячивания (blebs) — структуры, в которых разрушен цитоскелет:

а) изучение встроенного в липосомы механосенситивного канала MscL, клонированного из Escherichia coli;

б) изучение встроенного в плоский бислой канала ENaC — эпителиального Na^+-канала;

в) изучение встроенного в специфически созданные мембранные выпячивания механосенситивного канала MscL, клонированного из Escherichia coli.

Последовательно рассмотрим результаты экспериментов, выполненных с применением методов изучения одиночных каналов и токов конфигурации whole-cell при механической стимуляции. Изучение клонированных каналов осуществляется по тем же принципам.

16.5.2. Изучение одиночных каналов

Рассмотрим, как влияет давление, приложенное через patch-пипетку к мембране при регистрации активности одиночных каналов в конфигурации cell-attached patch.

Регистрация одиночных МСК при помощи давления, приложенного через patch-пипетку. Активность одиночного МСК, выявляемую путем приложения к мембране через patch-пипетку отрицательного давления (suction), легко идентифицировать, потому что возникает быстрый ответ. Обычно измеряют давление в пипетке, хотя оно в каждом случае создает разное давление как на мембрану, так и на цитоскелет, и эти величины не известны. Давление в пипетке не дает информации о давлении на мембрану, так как имеет место гашение давления из-за остаточного капиллярного давления, высоты колонки жидкости или погрешности источника давления.

Таким образом, реальный фактор, воздействующий на МСК, - это натяжение мембраны, которое является функцией давления в пипетке и радиуса искривления мембраны, а не просто приложенное к ней давление.

Связь натяжения мембраны как функции давления в patch-пипетке и радиуса искривления мембраны сложно анализировать. В настоящее время не существует никакого способа определить искривление мембраны без непосредственной визуализации и измерения геометрии фрагмента мембраны под patch-пипеткой.

Продемонстрировано, что приложенное давление величиной 10 мм рт. ст. может продуцировать натяжение мембраны порядка 3,9, 2,9, 1,8 или 1,2 дин/см в зависимости от радиуса зоны под patch-пипеткой, равного 3, 2, 1, 0,5 мкм соответственно.

Однако радиус кончика пипетки — не лучший индикатор радиуса искривления, поскольку в конфигурации cell-attached мембрана запечатывает не только кончик patch-пипетки, но и относительно глубоко в нее входит. Таким образом, значительным допущением является то, что форма мембраны на кончике patch-пипетки —идеальная полусфера. Сферическая область в patch-пипетке часто возникает очень далеко от ее кончика, так что вся зона мембраны, запечатавшей patch-пипетку, имеет Ω-образную форму с длинной прямой частью мембраны, находящейся в тесном и прямом контакте со стеклянной стенкой patch-пипетки. Преимущественно эта прямая часть мембраны и есть сторона giga seal. Наблюдения в световой микроскоп, также как и в электронный микроскоп, выявили цитоплазматические и цитоскелетные структуры внутри patch-пипетки.

Высокоразрешающая микроскопия показывает, что создание отрицательного давления в patch-пипетке пропорционально увеличивает в ней зону мембраны. Таким образом, сфера в кончике patch-пипетки увеличивается при почти постоянной мембранной толщине. Соответственно, увеличение в поверхности этой зоны в течение растяжения не обусловлено мембранным утончением, а зависит от притока липидов, поступающих от стенки patch-пипетки.

Регистрация активности одиночных каналов в конфигурации whole-cell от маленьких клеток. Исследования величины натяжения мембраны маленьких клеток в конфигурации whole-cell в зависимости от созданного в пипетке давления основывались на представлении, связанном с эквивалентностью гидростатического давления и натяжения мембраны. У тонкостенных сфер гидростатическое давление (P) и натяжение стенки (T) связаны законом Лапласа, где d_c — диаметр сферы:

$$T = \frac{Pd_c}{4}. \qquad (16.1)$$

Изучение давления в пипетке по отношению к натяжению мембраны было проведено в конфигурации whole-cell на сферобластах дрожжей различных размеров. В то время как кривая величины механосенситивного тока по отношению к приложенному в пипетку давлению показывает четкую зависимость от диаметра сферобласта, кривые тока по отношению к натяжению (рассчитанные по закону Лапласа) были не зависимы от диаметра.

Регистрация одиночных МСК на фоне раздувания клетки посредством гипотонического стресса. Если МСК играют роль в регуляции объема клетки, тогда резонно спросить, будут ли физиологические изменения в объеме клетки продуцировать достаточное натяжение мембраны, чтобы активировать МСК. Хотя многие типы клеток меняют натяжение мембраны при гипотоническом стрессе, возможно применить закон Лапласа (см. уравнение 16.1) и считать, что мембрана представляет собой идеальную эластическую систему.

В этом случае дополнительное натяжение мембраны при cell-attached patch (ΔT), которое ассоциируется с относительным увеличением поверхностной зоны patch $\Delta A/A$, может быть описано на основании применения закона Гука:

$$\Delta T = K_A(\Delta A/A), \qquad (16.2)$$

где K_A — эластический коэффициент.

Подобным образом клетки, которые увеличивают свою поверхность при гипотоническом стрессе, могут увеличивать натяжение мембраны

Расчеты показали, что натяжение мембраны клетки в 0,009 дин/см, которое возникает при увеличении объема клетки на 1 %, может быть достаточным для активации МСК.

Регистрация активности одиночных МСК при растяжении целой клетки. К сожалению, пока не зарегистрирована активность единичных каналов в конфигурации cell-attached, вызванная растяжением целой клетки. При запечатывании мембраной стеклянной пи-

петки, видимо, невозможно для зоны patch и сопряженного с ней подмембранного цитоскелета физически растянуться вместе остальной частью клетки при сохранении cell-attached. Таким образом, пока нет возможности прямо прикладывать натяжение к клеткам (типа растягивания за их концы) при одновременной регистрации деятельности МСК в режиме cell-attached patch. Однако иногда возможно наблюдать деятельность единичных каналов (с низким разрешением) при регистрации токов от маленьких целых клеток или везикул.

16.5.3. Изучение токов в конфигурации whole-cell

Прямое механическое растяжение клеток. Наиболее простой формой механической стимуляции должно быть растяжение целой клети. К сожалению, это крайне сложно, так как в большинстве препаратов не представляется возможным прикрепление растягивающих систем к клетке без локального растяжения мембраны или даже ее повреждений.

Скелетные мышцы — один из препаратов, где возможно прямое растяжение клеток. Несмотря на то, что при экспериментах наблюдалось вызванное растяжением увеличение внутриклеточного Ca^{2+}, оно не зависело от внеклеточного. Это свидетельствовало, что каналы мембраны клетки не участвуют в процессах растяжения. В те времена МСК во внутриклеточных органеллах еще не были обнаружены.

Гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и мочевого пузыря растягивали по следующей схеме: сначала один, а затем второй концы клетки вводили в микрокапилляры, установленные на микроманипуляторах. Регистрирующая patch-пипетка подводилась к центру клетки. При помощи микроманипуляторов увеличивали расстояние между капиллярами и, следовательно, растягивали клетки.

Был применен и другой подход. Клетку раскладывали на два параллельно идущих стеклянных капилляра, к которым она своими концами и прилипала. Эта пара капилляров заранее была подсоедина к микроманипуляторам. Затем к центру клетки подводили patch-пипетку и осуществляли patch-clamp в конфигурации whole-cell. Далее аналогичным вышеописанному способом растягивали клетку. В этих случаях были зарегистрированы вызванные растяжением входящие токи.

Наибольшие проблемы возникли с кардиомиоцитами. Кардиофизиологи потратили много времени, исследуя методы, при помощи которых можно прикрепить растягивающие системы к клетке, чтобы измерить зависимость механосенситивных ионных токов от ее длины. Ранее использовали карбоновые нити или стеклянные капилляры, которые хорошо прикрепляются к мембране. Работа с карбоновыми нитями продемонстрировала, что натяжение мембраны при растяжении клетки достаточно однородно, однако интервалы между саркомерами не изменяются. Возможно, это означает, что сжимаемый аппарат существенно жесткий поперек диаметра волокна. До последнего времени не удавалось растянуть кардиомиоцит и одновременно зарегистрировать токи в условиях фиксации потенциала в конфигурации whole-cell. Это сделали только в

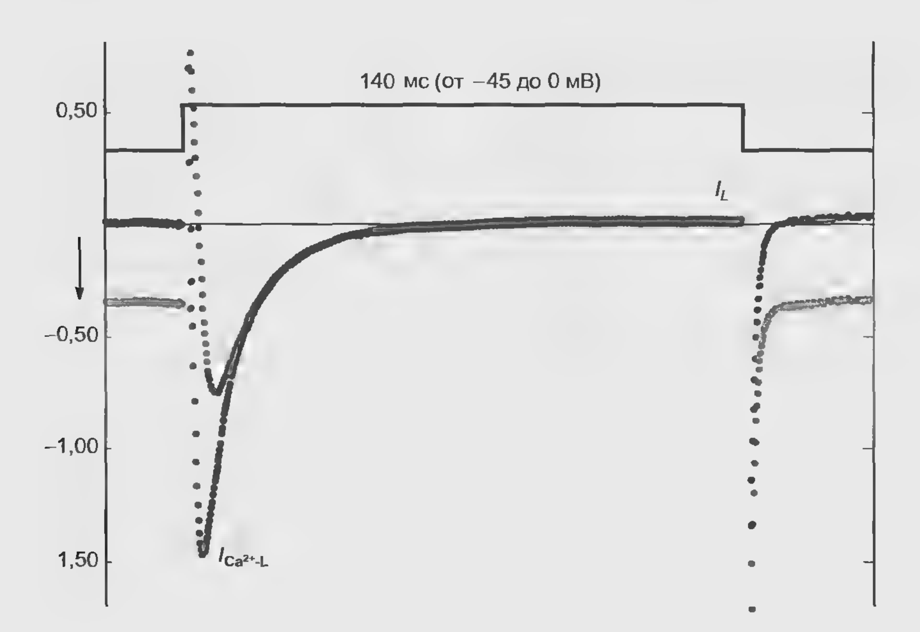


Рис. 16.22. Кривые, полученные методом patch-clamp в конфигурации whole-cell на кардиомиоците желудочка до (синяя кривая) и после его растяжения (красная кривая). Растяжение кардиомиоцита приводит к смещению в отрицательную область тока на фоне поддерживаемого потенциала (показано стрелкой). Показаны L-тип Ca^{2+}-тока ($I_{Ca^{2+}-L}$) и поздний ток (I_L), причем компонент выходящего K^+-тока в позднем токе подавлен ионами Cs^+. Na^+-ток подавлен поддерживаемым на уровне –45 мВ потенциалом. Мембранный потенциал смещался от поддерживаемого потенциала до 0 мВ (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Stretch-activated currents in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascular Res.* 2000, 48, 409—420)

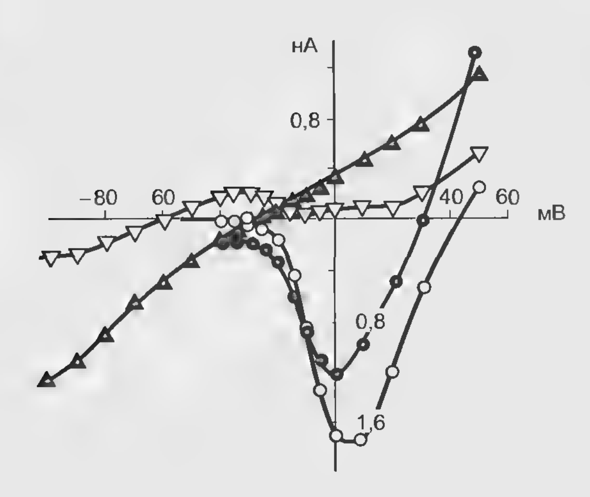


Рис. 16.23. Вольт-амперная характеристика I_L до (синие треугольники, объединенные синей кривой) и после растяжения клетки (красные треугольники, объединенные красной кривой). Кроме того, продемонстрировано уменьшение L-типа Ca^{2+}-тока, которое возникает на фоне растяжения клетки (красные кружочки, объединенные красной кривой) по сравнению с исходным состоянием (синие кружочки, объединенные синей кривой). Уменьшение L-типа Ca^{2+}-тока происходит в результате выхода Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума через обнаруженные там МСК. Вследствие этого количество внутриклеточного Ca^{2+} увеличивается, градиент концентрации уменьшается и, следовательно, уменьшается и L-тип Ca^{2+}-тока (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Stretch-activated currents in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascular Res.* 2000, 48, 409—420)

1999–2000 гг. одновременно и независимо друг от друга Ф. Сакс (F. Sachs) в США и А. Камкин, И. Киселева и Г. Изенберг (A. Kamkin, I. Kiseleva, G. Isenberg) в Германии.

На рис. 16.22 показаны оригинальные кривые, полученные методом patch-clamp в конфигурации whole-cell на кардиомиоците желудочка до и после его растяжения. Растяжение кардиомиоцита приводило к смещению в негативную область тока на фоне поддерживаемого потенциала, что свидетельствует о наличии входящего тока через механоуправляемые ионные каналы.

На рис. 16.23 представлена вольт-амперная характеристика I_L до и после растяжения клетки. Увеличение наклона вольт-амперной характеристики I_l после растяжения клетки также однозначно демонстрирует появление входящего тока через механоуправляемые ионные каналы.

Хотя фиксация потенциала, разумеется, более предпочтительна для получения количественных характеристик клеток, ранние эксперименты с фиксацией тока и использованием индикаторов Ca^{2+} показали наличие деполяризации и увеличение внутриклеточного Ca^{2+} в клетках сердца при их растяжении. Подобные результаты были получены в клетках сердца цыпленка, в эндотелии, глии, остеобластах, узловом ганглии и эпителиальных клетках. Например, у сердечных клеток механическая деформация вызвала осцилляции Ca^{2+}. Эти эффекты зависели от внеклеточного Ca^{2+} и блокировались Gd^{3+}. Предполагается, что МСК обеспечивают вход Ca^{2+} до определенной концентрации, при которой его относительно небольшой поток через МСК способен вызвать освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума.

Гидростатическое раздувание клетки (inflation). Inflation — это раздувание клетки посредством подачи внутрь patch-пипетки положительного гидростатического давления в конфигурации whole-cell. Вызывать механическое натяжение мембраны клетки подобным способом, безусловно, можно, но его распределение будет нелинейным.

При использовании этой методики существует вероятность измерительных ошибок из-за потока раствора через кончик пипетки. Этот поток может влиять на потенциал кончика пипетки посредством электрохимических (в данном случае, электроосмотических) эффектов. Кроме того, кончик пипетки часто механически блокируется.

Осмотическое раздувание клетки (swelling). Swelling — это осмотическое раздувание клетки при применении гипотонического раствора в перфузионной камере. Поскольку гипотонический swelling — весьма нежный способ деформации, он был выбран многими исследователями. К сожалению, swelling может быть причиной воздействия на различные системы клетки. Он ведет к объемному стрессу цитоскелета, стрессу органелл, увеличению площади плазматической мембраны и прямой активации некоторых каналов. В целом, необходимо отметить, что наиболее общий эффект при swelling заключается в активации проводимости Cl^-. Трудность интерпретации данных при его использовании показана применительно к ооцитам ксенопуса. У них есть катионные МСК, но swelling активирует анионные токи, а свидетельств активации посредством swelling токов через катионные МСК нет. Так, в клетках сердца цыпленка вызванные прямым растяжением мембраны токи в whole-cell конфигурации были катионными, а токи, вызванные swelling, исключительно анионными. Возможно, целесообразно ввести термин «swelling-индуцированные токи».

16.5.4. Ингибиторы и активаторы МСК

Ингибиторы МСК

С помощью фармакологического анализа было открыто несколько блокаторов МСК, включая Gd^{3+}, амилорид и его производные, катионные антибиотики, такие как стрептоцимицин, канамицин и неомицин. Ниже мы приводим эффекты ряда наиболее распространенных соединений.

Вместе с тем, существует много соединений, которые могут изменять чувствительность МСК, воздействуя на механическое сцепление с каналами. Одним из примеров служат вещества, деполимеризующие актин. Однако любая попытка характеризовать фармакологическое вещество по воздействию на чувствительность МСК требует чрезвычайной осторожности. Требуется получить убедительный результат, так как ве-

щество может влиять на механические свойства самой мембраны.

Исходя из существующего многообразия МСК, маловероятно, что можно найти универсальный блокатор для всех его типов, как нет универсального блокатора для потенциалуправляемых или рецепторуправляемых ионных каналов.

Гадолиний

Среди известных блокаторов МСК лантаноид Gd^{3+} наиболее распространен в качестве их маркера. Gd^{3+} не полностью специфичен для МСК, как сообщалось в начальных публикациях. Он блокирует другие ионные каналы, включая потенциалуправляемые Ca^{2+}-каналы L-типа. Существуют данные, что он блокирует L-тип Ca^{2+}-каналов в клетках нейробластомы и активированные объемом Cl-токи в ооцитах ксенопуса. Показано, что Gd^{3+} блокирует L-тип Ca^{2+}-каналов в кардиомиоцитах желудочков человека, морской свинки, крысы и мыши. Но Gd^{3+} блокирует не все МСК. Так, K^+-селективные МСК показали себя более стойкими. Кроме недостаточной избирательности, Gd^{3+} также обладает свойством преципитации физиологических анионов типа HCO_3^- и PO_4^{-2} и в перфузионном растворе должен использоваться с более инертными буферами типа HEPES.

Эффект блокирования МСК с помощью Gd^{3+} может состоять из двух компонентов: блока открытого канала и/или комплексного ответа более высокого порядка.

Gd^{3+} действует на широкий спектр МСК. Удивительно, что это единственный агент, который влияет и на ток величиной 3 нСм МСК бактерий, и на ток в 25 нСм МСК эукарнотных клеток. Gd^{3+} имеет кристаллический радиус Ca^{2+}, но трехвалентен и, следовательно, может быть эффективен как вещество, влияющее на натяжение мембраны. Возможно, что он действует вообще не на белок канала, а на липидное окружение, стягивая липиды, так что мембрана, окружающая МСК, резко меняет свои механические свойства.

Амилорид

Амилорид и его производные использовались, чтобы блокировать МСК у различных клеток. В милимолярной концентрации он блокирует МСК у волосковых клеток, катионные МСК в ооцитах ксенопуса и K^+-селективные МСК в нейронах моллюсков. Некоторые производные амилорида более эффективны, чем исходное соединение, и предложены как инструмент идентификации ответов клеток, являющихся результатом активации МСК. Амилорид, очевидно, не селективен, так как блокирует обменники, включая Ca^{2+}/Na^+ -обменник и Na^+/H^+-обменники (некоторые в наномолярной концентрации). Подобно Gd^{3+}, амилорид более полезен для биофизического анализа МСК, чем в качестве препарата для физиологического анализа.

Антибиотики

Многие катионные антибиотики блокируют МСК, а также и другие каналы, включая Ca^{2+}-каналы. Есть несколько сообщений об эффектах блокирования антибиотиками МСК. Показано, что в сосудистых клетках морских свинок стрептомицин, блокатор механосенситивных токов в волосковых клетках, менял вызванное растяжением увеличение внутриклеточного Ca^{2+}, но не модифицировал L-тип Ca^{2+}-токов.

При исследовании МСК в мышце было показано, что некоторые антибиотики вызывают состояние субпроводимости, как если бы они не блокировали канал непосредственно, но осуществляли частичный блок для проникающих ионов. Учитывая, что эти соединения заряжены, не удивительно, что блокирование ими зависит от потенциала. Сродство различных антибиотиков к МСК в скелетной мышце мыши можно расположить в следующую последовательность: дигидрострептомицин, неомицин > гентамицин, амикацин, стрептомицин > канамицин.

Пептиды

В настоящее время обнаружен более специфичный блокатор МСК, чем Gd^{3+}. Это пептидный токсин, выделенный из яда паука Grammastola spatulata. Это соединение блокирует SAC в вентрикулярных клетках цыплят в ооцитах ксенопуса. Однако этот пептид не блокирует L-тип Ca^{2+}-каналов, входящие токи Ca^{2+} или K^+-токи аномального выпрямления входящего направления в вентрикулярных клетках. В перфузированных по Лангендорфу сердцах морских свинок природный яд эффективно блокирует вызванные растяжением аритмию и изменения в конфигурации потенциалов действия, но не ингибирует сами потенциалы действия.

Активаторы МСК

Четкие активаторы, действующие на каналы непосредственно, не известны. Амфипатичные соединения, как обсуждалось выше, не действуют непосредственно на каналы, а влияют на липидное окружение. Соединения, активирующие МСК, — это хлоропромазин (chloropromazine), пинацидил (pinacidil), тринитрофенол (trinitrophenol).

16.5.5. Деполимеризация цитоскелета

В исследованиях, выполненных методом patch-clamp в конфигурации whole-cell на кардиомиоцитах желудочков мыши и крысы, было однозначно показано, что цитохалазин-D не только сразу уменьшает чувствительность МСК к растяжению мембраны, но и полностью выключает работу этих каналов (рис. 16.24). Поскольку цитохалазин представляет собой соединение, деполимеризующее F-актин микрофиламентов цитоскелета, было постулировано, что механическая энергия, приложенная к мембране клетки, передается на МСК именно при помощи цитоскелета.

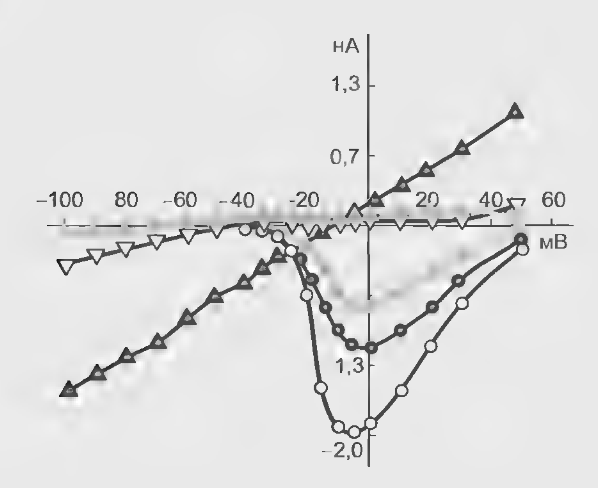


Рис. 16.24. Цитохалазин выключает работу механосенситивных ионных каналов. Показаны вольт-амперные характеристики поздних токов, зарегистрированные до растяжения кардиомиоцита (синие треугольники, объединенные синей кривой), на фоне растяжения клетки на 12 мкМ (красные заполненные треугольники, объединенные красной кривой), на фоне растяжения клетки после применения 100 мкМ цитохалазина на протяжении 5 мин (зеленые треугольники, объединенные зеленой кривой). Примечание: кальциевый ток (синие кружки) уменьшается при растяжении клетки (красные кружки) и еще больше уменьшается при действии цитохалазина (зеленые кружки) (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Ion selectivity of stretch-activated cation currents in mouse ventricular myocytes. *Pflugers Atch. — Eur. J. Physiol.* 2003, 446:220—231)

16.6. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МСК

В этом подразделе приведена функциональная классификация механосенситивных ионных каналов. Выделены катионные, калиевые, анионные каналы, активирующиеся растяжением мембраны, и неселективные каналы, активирующиеся и инактивирующиеся растяжением мембраны. Описаны физиологические процессы, в которых эти каналы принимают участие.

Попытка сгруппировать МСК в функциональную логическую схему встречает определенные трудности. Мы рассматриваем свойства, которые характеризуют МСК, и обсуждаем вопрос о том, как они могут быть вовлечены в физиологическую регуляцию мембранного транспорта. В этом подразделе мы проводим разделение МСК на SAC и SIC

16.6.1. Катионные SAC

Катионные SAC были идентифицированы в клетках самых разнообразных тканей. Несмотря на то что исследованные ткани разные по происхождению, обнаруженные катионные SAC имеют много общих характеристик. Эти каналы исключительно катионселективные. Их единичная канальная проводимость лежит в диапазоне от 25 до 35 пСм (в растворах Na^+ и K^+). Они проницаемы как для одновалентных, так и для двухвалентных катионов. Последнее свойство позволяет Ca^{2+} входить внутрь клетки в течение ее растяжения. Катионные SAC всегда блокируются микромолярной концентрацией Gd^{3+}

Регуляция клеточного объема

При передаче механического стресса увеличение проницаемости ионов Ca^{2+} через катионные SAC повышает роль этих катионов в качестве вторичного мессенджера в регуляции ионного транспорта, который может быть особенно важен для регуляции объема клетки. В некоторых клетках стимуляция катионных SAC гипотоническим раствором сопровождается входом ионов Ca^{2+}, что приводит к повышению концентрации цитозольного Ca^{2+} до микромолярного уровня, и это вызывает активацию Ca^{2+}-зависимых maxi-K^+-каналов.

Катионные SAC также участвуют в гипотонической активации двух типов K^+-каналов у эпителиальных клеток: Ca^{2+}-зависимого K^+-канала с небольшой проводимостью (15 пСм) в клетках почки опоссума и K^+-канала с большой проводимостью (150 пСм) в культуре клеток из толстого восходящего отдела петли Генле почек. Растяжение и осмотическая активация обоих каналов предположительно зависят от внеклеточного Ca^{2+}.

Хотя Ca^{2+}, по-видимому, важен для нормальной регуляции объема у различных эпителиальных клеток, флюоресцентные измерения цитозольного Ca^{2+} в клетках проксимальных канальцев почки кролика в условиях их swelling показывают, что изменения свободного внутриклеточного Ca^{2+} при этом процессе слишком малы, чтобы активировать Ca^{2+}-зависимые maxi-K^+-каналы.

Другая проблема, связанная с катионными SAC как регуляторами объема клетки, заключается в том, что эти каналы позволяют Na^+ и Ca^{2+} входить в клетку и регулируют выход из нее K^+. Любой значительный вход Na^+ и Ca^{2+} будет компенсировать эффект Ca^{2+}-зависимого K^+-выхода при регуляции объема клетки. Можно предположить, что клетка использует Ca^{2+} как «биологический усилитель». В этом случае сравнительно небольшой вход Ca^{2+} будет способствовать большому выходу K^+. Большая зависимость maxi-K^+-канала от Ca^{2+} делает его возможным кандидатом для такой «усиливающей системы». Однако система, контролирующая регуляцию объема клетки, может также требовать определенного уровня Na^+.

Проницаемость Ca^{2+} через катионные SAC может также регулировать хлорные токи, особенно важные при гипотонической регуляции объема клетки. Выявление нескольких типов Ca^{2+}-активируемых хлорных токов в ооцитах ксенопуса повышает возможность того, что регуляция объема клетки у ооцитов опосредована вызванной swelling Ca^{2+}-проницаемостью через SAC.

Морфогенез

В противоположность ооцитам речных животных, ооциты морских (таких как Boltenia villosa) животных не подвергаются гипотоническому стрес-

су, характерному для прсноводной овуляции. Однако существование тех же самых катионных SAC в ооцитах как речных, так и морских животных предполагает, что МСК могут иметь функции, связанные не только с регуляцией объема клетки. Отмечается, что МСК могут быть важны в цитокинетических процессах, связанных с морфогенезом и эмбрионным развитием. Изменения формы клеток, которые появляются в процессе развития эмбрионов, сопровождаются достаточным увеличением натяжения мембраны и могут индуцировать вход Ca^{2+} через катионные SAC. Вход Ca^{2+} через эти каналы, вызывающий освобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ, может запускать сокращение цитоскелетных элементов, которое имеет важное значение для морфогенетического движения, связанного с гаструляцией. Например, существуют доказательства того, что вход Ca^{2+} через катионные SAC стимулирует сокращения, которые вызывают смыкание краев нервной трубки в развивающихся ооцитах.

Сравнительно высокая плотность SAC может быть важна не только для входа Ca^{2+} в течение цитокинеза. Катионы, входящие через SAC, могут значительно деполяризовать ооцит, чтобы осуществить дальнейший вход Na^+ и Ca^{2+}, но уже через потенциалуправляемые каналы.

Эндотелий капилляров

Катионные SAC могут быть также вовлечены в передачу механических сил в сосудах. Изучение культивируемых эндотелиальных клеток из аорты свиньи выявило в их мембране катионселективные каналы с единичной канальной проводимостью, которая варьировала от 39 пСм в стандартном солевом растворе до 19 пСм в растворе, где Ca^{2+} был основным токопереносящим ионом. Подобные катионные SAC были описаны в клетках, изолированных из коронарной артерии свиньи, где единичная канальная проводимость варьировала от 36 пСм в нормальном калиевом растворе до 11 пСм в растворе с высокой концентрацией Ca^{2+}. Это свидетельствует в пользу того, что изменения давления крови и, следовательно, механическое воздействие на эндотелий капилляров при протекании через них крови достаточно, чтобы привести катионные SAC в открытое состояние. Сравнительно высокая селективность этих каналов ($P_{Ca}/P_{Na} = 6$) может обеспечить достаточный вход Ca^{2+}, чтобы стимулировать синтез и освобождение эндотелиальных факторов, осуществляющих вазодилатацию.

Остеобласты и хрусталик

Остеобласты на поверхности костного матрикса представляют собой инструмент синтеза костных матриксных протеинов. Клональные UMR-106 клетки, происходящие из остеогенных саркомных пассажей крыс, имеют единичную канальную проводимость, равную 18 пСм. Их SAC способны проводить Ba^{2+} и Ca^{2+} в клетку. Эти каналы потенциалнезависимые. Их чувствительность к натяжению мембраны предполагает определенную роль в регуляции объема клетки или они контролируют костный метаболизм в ответ на механический стресс. Находка трех типов SAC в остеобластах остеосаркомы G292 человека совпадает с этим предположением.

SAC также были найдены в препаратах хрусталика амфибий. Их ионная селективность одинакова с селективностью катионных SAC, но единичная канальная проводимость немного выше (50 пСм по сравнению с 20–30 пСм других катионных SAC). Поскольку эти чувствительные к растяжению каналы находятся только в хрусталике, им было присвоено название CAT-50. Они могут играть роль в образовании катаракты, потому что любое увеличение давления активирует CAT-50 и позволяет ненормальному количеству Na^+, Ca^{2+} и воды входить в клетку. Вход Na^+ также деполяризует хрусталик, что должно приводить к увеличению движущей силы для выхода K^+. Увеличение Na^+ и уменьшение K^+ наблюдаются при многих типах катаракт.

16.6.2. Калиевые SAC

В большой группе катионных SAC из семьи МСК есть меньшая группа, которая менее широко распространена среди различных видов, но более селективна для ионов. Эти SAC, демонстрирующие особую селективность для ионов K^+, обозначаются как SAC_K и могут быть сгруппированы в два больших класса на основе их чувствительности к Ca^{2+}.

Ca^{2+}-несенситивные SAC_K

Хлопающие SAC_K с двумя открытыми и тремя закрытыми состояниями были описаны в клетках сердец моллюсков. Их спонтанная активность в отсутствие приложенного растяжения демонстрирует возможность их вклада в нормальный мембранный потенциал. Снижение давление в patch-пипетке до –25 мм рт. ст. значительно увеличивает вероятность открытия (P_o) этих каналов без изменения их селективности или их единичной канальной проводимости, равной 33 пСм.

Два типа SAC_K были найдены в базолатеральной мембране проксимальных канальцев почки Necturus: а) хлопающие SAC_K с коротким временем открытия (a short open-time flickery), проводимостью около 45 пСм и средним временем открытия в пределах 1,5 мс; б) SAC_K с длительным временем открытия (a longer open-time flickery) проводимостью около 30 пСм и средним временем открытия 40–50 мс. Кроме того, они могли быть активированы посредством suction. Эти K^+-каналы были также чувствительны к осмотическому swelling. Гипоосмотический раствор увеличивает P_o без изменения в проводимости или канальной селективности в K^+-деполяризованных клетках так же, как и в клетках, находящихся в растворе, где основным токопереносящем ионом был Na^+ (в растворе Рингера). Так как гипотониче-

ская регуляция объема клетки зависит от выхода клеточных катионов, любые каналы со значительной селективностью для $K^+ > Na^+$ должны быть полезны для сохранения клеточного объема.

Ca^{2+}-сенситивные SAC_K

Мембраны клеток некоторых тканей имеют maxi-K^+-каналы, проявляющие различную степень чувствительности к растяжению. Эти каналы обладают зависимостью от величины потенциала и Ca^{2+}-чувствительностью, но также отвечают на увеличение натяжения мембраны, даже когда концентрация Ca^{2+} не меняется. Maxi-K^+-каналы были идентифицированы на апикальной мембране клеток кортикальных собирательных трубочек почек крыс и кроликов и независимо реагировали на три воздействия — потенциал, цитозольный кальций и растяжение мембраны.

Механосенситивные K^+ (Ca^{2+})-каналы были описаны в линиях остеобластов и гладкомышечных клетках легких. В экспериментах на гладкомышечных клетках легких для увеличения P_o этих K^+-каналов с большой проводимостью были эффективны четыре определенных стимула: цитозольный Ca^{2+}, клеточная деполяризация, растяжение мембраны и экзогенные жирные кислоты. Причем эффект растяжения не зависел от ионов Ca^{2+}. Интересно, что эти каналы были также активированы жирными кислотами посредством механизма, который, по-видимому, не включает образование биологически активных метаболитов, фосфорилирование или Ca^{2+}. Возможно, что увеличение натяжения мембраны стимулирует связанные с мембраной фосфолипазы, чтобы освободить эндогенные жирные кислоты, активирующие эти каналы.

16.6.3. Анионные SAC

Анионные МСК не так широко представлены, как катионные SAC или SAC_K. Большинство анионных МСК имеют высокую проводимость, величина которой больше 300 пСм. Помимо механического фактора эти каналы часто регулируются специфическими химическими соединениями. Например, анионселективные МСК с проводимостью 305 пСм были описаны в клеточных линиях (RCCT-28A), содержащих фенотип клеток кортикальных собирательных трубочек почки. Оба типа воздействия — suction и гипоосмотические растворы – активировали эти каналы, что предполагает их вовлечение в гипоосмотическую регуляцию объема клетки. Кроме того, помещение этих клеток в дигидроцитохалазин-В увеличивает чувствительность каналов к механическому стрессу.

Особенно важны эксперименты по идентификации и встраиванию в липосомы двух бактериальных механосенситивных каналов из Escherichia coli: неселективного канала с большой проводимостью (3000 пСм), обозначенного как MscL, и анионселективного канала с низкой проводимостью (900 пСм), обозначенного как MscS. Последний подобен МСК с проводимостью 650 – 970 пСм, которые могут быть важны для регуляции объема у Escherichia coli. MscS также активируются амфипатичными соединениями посредством механизма, связанного с их механосенситивностью.

MscL-каналы были клонированы и идентифицированы как сравнительно небольшие (136 аминокислот) белки. Когда они встроены в липосомы, эти каналы обладают механосенситивной активностью. Таким образом, они, по-видимому, содержат полную систему для передачи натяжения мембраны к каналу, что приводит к возможности его открытия. Это может открыть путь для понимания уникальной структуры, требующейся для механосенситивности у различных типов SAC.

16.6.4. Неселективные SAC и SIC

Неселективные SAC (SAC_{NS}), которые могут пропускать и катионы, и анионы, сравнительно редки у эукариотных клеток. Возможно, лучшие примеры $МСК_{NS}$ у высших животных — это $МСК_{NS}$ с единичной канальной проводимостью в 22 пСм, найденные в клетках почки опоссума. Эти каналы были легко активированы suction или гипотоническим раствором и показали значительную проницаемость как для Ca^{2+}, так и для одновалентных ионов. Следовательно, эти каналы могут играть важную роль в регуляции объема клеток почки.

Существование неселективных каналов у бактерий и дрожжей доказано. Очень высокая проводимость (3000 пСм) MscL-канала Escherichia coli может быть противопоставлена более низкой проводимости (36 пСм) неселективных каналов в плазматической мембране дрожжей. Эти данные были получены двумя методами: и на уровне whole-cell, и на уровне исследования единичных каналов. Хотя эти каналы у дрожжей блокируются 10 мкМ Gd^{3+}, отсутствие селективности в проведении катионов и анионов и кинетический ответ на suction выделяет их из семьи катионных SAC среди МСК.

SIC сравнительно редки. Однако в настоящее время они уже идентифицированы в клетках дистрофических мышц от mdx мышей, клетках гладкой мышцы желудка жабы, у астроцитов, нейронов улиток и предсердных миоцитов. Их значительное присутствие в дистрофических мышцах особенно интригующе, потому что нормальные мышцы содержат большое количество SAC и практически не имеют SIC (2 %), в то время как дистрофические мышцы содержат более значительное количество SIC. Значительное P_o и проницаемость для Ca^{2+} у SIC в клетках дистрофической мышцы могут определять повышение Ca^{2+}, обнаруженное в миотубулах mdx мышей.

Совместно существующие в одних и тех же препаратах SAC и SIC функционируют как некий фильтр,

где эффективная P_o обоих каналов достигает минимума в пределах узкого диапазона натяжения мембраны. Например, у нейронов улиток K^+-селективные SAC и SIC вместе продуцируют минимальную K^+-проницаемость клетки при промежуточной величине натяжения мембраны. При этом натяжении клетка достаточно деполяризована, чтобы привести потенциалуправляемые Ca^{2+}-каналы в гипервозбудимое состояние. Это может иметь важное значение, например, для нейронного роста.

16.7. РОЛЬ МСК В ФОРМИРОВАНИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ОТВЕТА КЛЕТКИ

Сейчас мы суммируем пути, по которым через механосенситивные каналы в клетку попадают положительно заряженные ионы, что приводит к ее деполяризации.

МСК служат для преобразования механических сигналов, возникающих при различных процессах в тканях (в том числе в сердце), в электрические. По современным данным, в основе их проводимости лежит неселективная проводимость для одновалентных катионов и проводимость для ионов Ca^{2+}.

На рис. 16.25 суммированы пути, по которым активация катионнеселективных SAC или SIC может преобразовывать механический сигнал в клеточный ответ, и делается особое ударение на связи этих МСК с потенциалзависимыми каналами для одновалентных катионов и потенциалзависимыми каналами для Ca^{2+}. Согласно этой схеме при механическом воздействии через неселективные катионные SAC или SIC (1) осуществляют вход Na^+ и Ca^{2+}, а через селективные (2) – вход Ca^{2+}, что деполяризует клеточную мембрану и повышает внутриклеточную концентрацию этих ионов. Механически индуцированная деполяризация может активировать потенциалуправляемые Na^+(3), K^+(4) или Cl^- (5) и Ca^{2+} (6) каналы. Механически индуцированный вход Ca^{2+} увеличивает его внутриклеточную концентрацию, что может приводить, с одной стороны, к Ca^{2+}-индуцируемому входу Ca^{2+} через потенциалзависимые ионные каналы плазматической мембраны клетки и, с другой стороны, к Ca^{2+}-индуцируемому выходу Ca^{2+} через каналы (9) из цистерн саркоплазматического ретикулума. Возможен вклад в увеличение $[Ca^{2+}]_{in}$ со стороны кавеол через гипотетически предположенные механосенситивные каналы (10). Эти процессы и далее увеличивают концентрацию Ca^{2+}, что может активировать Ca^{2+}-зависимые K^+-(7) или Cl-(8) каналы. Входящие токи Na^+ и Ca^{2+} через потенциалзависимые Na^+- и Ca^{2+}- каналы далее деполяризуют мембрану. Выходящие токи K^+ (или/и Cl^-) смещают эту деполяризацию. Таким образом, совокупность работы МСК и потенциалуправляемых каналов формирует электрофизиологический ответ клетки. При этом запускающим звеном такого ответа при механической деформации клетки служат МСК.

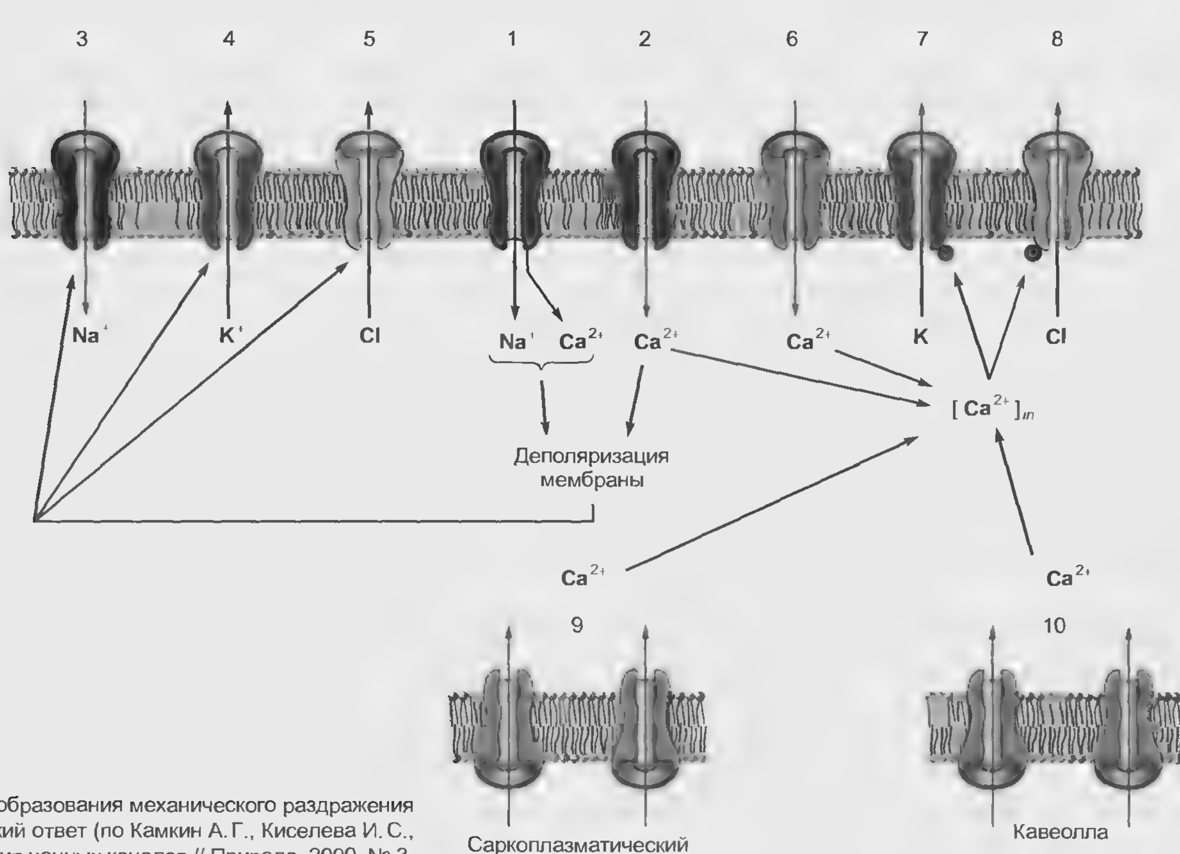


Рис. 16.25. Пути преобразования механического раздражения клетки в электрический ответ (по Камкин А.Г., Киселева И.С., Ярыгин В.Н. Новый тип ионных каналов // Природа. 2000. № 3. С. 13—20)

Резюме

1. Калийнатриевые каналы утечки имеют потенциал-независимую основу и принимают участие в формировании потенциала покоя клетки.

2. Среди огромного разнообразия потенциалуправляемых каналов основную роль играют Na^+-каналы, Ca^{2+}-каналы и K^+-каналы. У каждого типа этих каналов существует огромное множество различных подтипов, принципиально отличающихся друг от друга.

3. Характерной чертой Na^+-каналов является способность активироваться и инактивироваться только под влиянием трансмембранного электрического потенциала. При высоком уровне мембранного потенциала, т.е. в состоянии покоя, эти каналы закрыты и поток ионов Na^+ отсутствует.

4. Характерной чертой Ca^{2+}-каналов является их способность активироваться только под влиянием трансмембранного электрического потенциала. При высоком уровне мембранного потенциала, т.е. в состоянии покоя, эти каналы закрыты и поток ионов Ca^{2+} отсутствует.

5. Характерной чертой K^+-каналов является их способность активироваться только под влиянием трансмембранного электрического потенциала.

6. Механосенситивные ионные каналы активируются «взрывным хлопаньем», возникающим при приложении в patch-пипетку отрицательного давления или при растяжении клетки. Реальный фактор, воздействующий на механосенситивные ионные каналы, — это натяжение мембраны, которое является функцией давления в пипетке и радиуса искривления мембраны.

7. Растяжение целой клетки, например, кардиомиоцита, приводит к смещению в негативную область тока на фоне поддерживаемого потенциала. Это свидетельствует о наличии входящего тока через механосенситивные ионные каналы.

8. Увеличение наклона вольт-амперной характеристики позднего тока (I_L) после растяжения клетки также однозначно демонстрирует появление входящего тока через механосенситивные ионные каналы.

9. Широкий спектр блокаторов позволяет идентифицировать механосенситивные ионные каналы.

10. Механосенситивные ионные каналы играют роль во многих процессах, связанных с функциями организма.

Вопросы для повторения

1. Изложите общие представления о механизме работы калийнатриевых каналов утечки и их роли в функционировании клетки.

2. Нарисуйте Na^+-ток, зарегистрированный методом patch-clamp в конфигурации whole-cell у нервной клетки, и объясните его природу.

3. Нарисуйте и объясните вольт-амперную характеристику Na^+-тока при смещении мембранного потенциала относительно поддерживаемого потенциала.

4. Нарисуйте Na^+-ток через одиночный Na^+-канал и объясните его природу. Перечислите блокаторы Na^+-каналов.

5. Нарисуйте Ca^{2+}-ток, зарегистрированный методом patch-clamp в конфигурации whole-cell у рабочего кардиомиоцита, и объясните его природу.

6. Нарисуйте и объясните вольт-амперную характеристику Ca^{2+}-тока рабочего кардиомиоцита при смещении мембранного потенциала относительно поддерживаемого.

7. Нарисуйте Ca^+-ток через одиночные Ca^{2+}-каналы T- и L-типов, полученные методом patch-clamp в конфигурации cell-attached.

8. Дайте классификацию Ca^{2+}-каналов по Б. Хилле и молекулярно-биологическую классификацию. Перечислите блокаторы Ca^{2+}-каналов.

9. Нарисуйте выходящий K^+-ток рабочего кардиомиоцита, зарегистрированный методом patch-clamp в конфигурации whole-cell.

10. Нарисуйте и объясните вольт-амперную характеристику K^+-тока рабочего кардиомиоцита при смещении мембранного потенциала относительно поддерживаемого потенциала.

11. Расскажите о регистрации одиночных K^+-каналов, зарегистрированных методом patch-clamp в конфигурации cell-attached, и назовите остовной блокатор этого типа каналов.

12. Расскажите о различных типах K^+-каналов и токах, текущих через них.

13. Нарисуйте схематично и объясните связь одиночного потенциала действия нервной клетки с ионными токами.

14. Нарисуйте схематично и объясните связь потенциала действия и самопроизвольного смещения мембранного потенциала до уровня критического потенциала с некоторыми ионными токами у нервной клетки с регулярной ритмической активностью.

15. Нарисуйте схематично и объясните связь потенциала действия клетки рабочего миокарда с ионными токами.

16. Нарисуйте схематично и объясните связь потенциала действия узловой клетки сердца с ионными токами.

17. Каковы современные представления о лигандуправляемых каналах? Дайте характеристику никотинового ацетилхолинового рецептора, который является ионным каналом, и K^+-ионного канала, активируемого ACh.

18. Расскажите о методах механической стимуляции клеток.

19. Каковы принципы изучения одиночных механосенситивных ионных каналов?

20. Расскажите о принципах изучения ионных токов, текущих через механосенситивные ионные каналы при растяжении клетки в конфигурации whole-cell. В качестве примера обсудите методы прямого механического растяжения клеток (stretch), гидростатического раздувания клеток (inflation) и осмотического раздувания клетки (swelling).

21. Перечислите ингибиторы и активаторы механосенситивных ионных каналов.

22. Приведите функциональную классификацию механосенситивных ионных каналов.

23. Расскажите о роли для организма катионных SAC, калиевых SAC, анионных SAC, неселективных SAC и SIC

24. Каков вклад механосенситивных каналов в формирование электрического ответа клетки?



17 ГЛАВА ПРОВЕДЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПО НЕРВНОМУ ВОЛОКНУ*

Нервы состоят как из немиелинизированных, так и из миелинизированных волокон. Мембрана немиелинизированного нервного волокна напрямую контактирует с внешней средой. В то же время миелинизированное нервное волокно, т.е. покрытое жировой оболочкой как изолятором с небольшими свободными от миелина участками, названными перехватами Ранвье, контактирует с внешней средой только в их областях. Механизм проведения возбуждения по этим типам нервного волокна принципиально сходен, но различие заключается в том, что у миелинизированного нервного волокна трансмембранный ток течет не по всей поверхности, а только через области мембраны перехватов Ранвье.

Регистрация потенциалов действия нервного волокна осуществляется дифференциальным усилителем, который используют в тех случаях, когда слабые сигналы можно потерять на фоне шумов. Амплитуда электрических импульсов, отводимых от целого нервного ствола, зависит от силы приложенного раздражения. По скорости проведения возбуждения, длительности различных фаз потенциала действия и строению нервные волокна принято подразделять на три основных типа, обозначаемых буквами А, В и С.

Для понимания механизмов проведения возбуждения по нервным волокнам необходимо учитывать как электрические, так и морфологические особенности аксонов нервных клеток. Несмотря на все их разнообразие, нервные волокна можно разделить на два класса: немиелинизированные и миелинизированные. Мембрана немиелинизированного нервного волокна напрямую контактирует с внешней средой, таким образом, обмен ионами между внутри- и внеклеточной средами (ионные токи через плазматическую мембрану) может происходить в любой точке немиелинизированного нервного волокна. У миелинизированных нервных волокон большая часть мембраны аксона покрыта жировой оболочкой как изолятором, лишь сравнительно небольшие учаски мембраны (перехваты Ранвье) свободны от миелина. Миелинизированное нервное волокно контактирует с внешней средой только в их области.

Миелинизация нервного волокна играет огромную роль в нервной системе, а нарушение миелиновой оболочки приводит к фатальным патологическим процессам, механизм которых до настоящего времени интенсивно изучается. Поэтому мы подробно рассмотрим миелиновую оболочку и ее формирование.

На рис. 17.1, *а* представлен фрагмент миелинизированого аксона и выделен перехват Ранвье. Миелиновая оболочка создается в результате того, что шванновская клетка (или, иначе, миелоцит) многократно обертывает аксон. При этом образуются сливающиеся слои, которые и формируют ее. Структуры шванновской клетки представлены на рис. 17.1, *б*.

Таким образом, миелин представляет собой упаковку листков специфических плазматических мембран, продуцируемых глиальными клетками, которые обертываются вокруг себя и аксона (в определенном смысле в виде архимедовой спирали), что и показано на рис. 17.2. В периферической нервной системе глиальные клетки называются шванновскими, в ЦНС — олигодендроцитами.

Рис. 17.2, *а* показывает, как в процессе развития нервной системы большая шванновская клетка обертывает аксон нейрона. Дальнейший рост мембраны этой клетки вместе с ее вращением вокруг аксона образует слоистую спираль с двойной плазматической мембраной вокруг аксона. Таким образом, миелин представляет собой слой относительно богатых фосфолипидами плазматических мембран шванновской клетки.

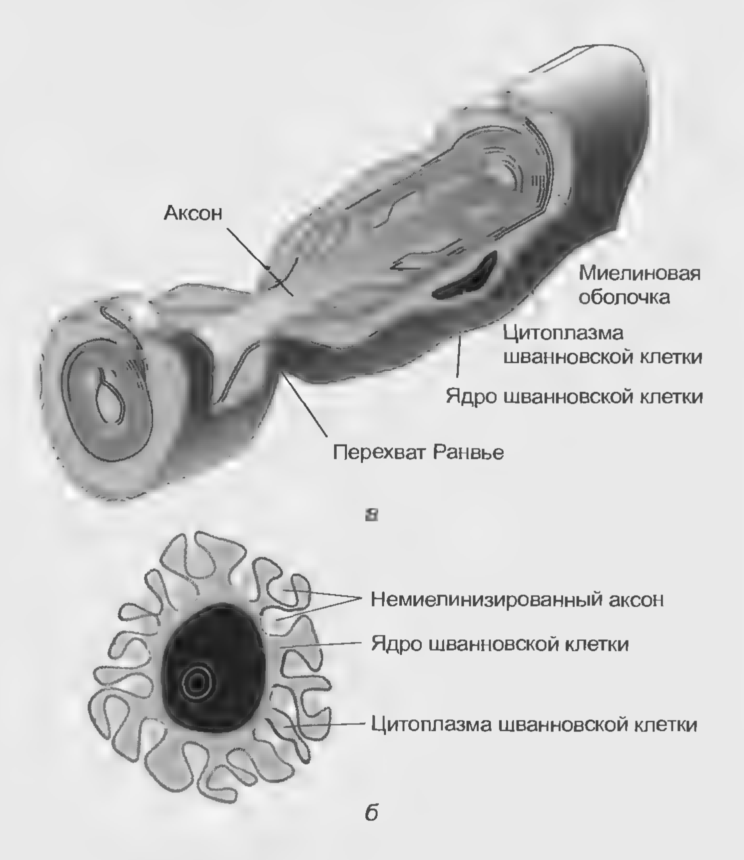


Рис. 17.1. Строение миелинизированного нервного волокна (а) и шванновской клетки (б)

* Глава написана совместно с проф. С.И. Кирищуком (Берлинский университет).

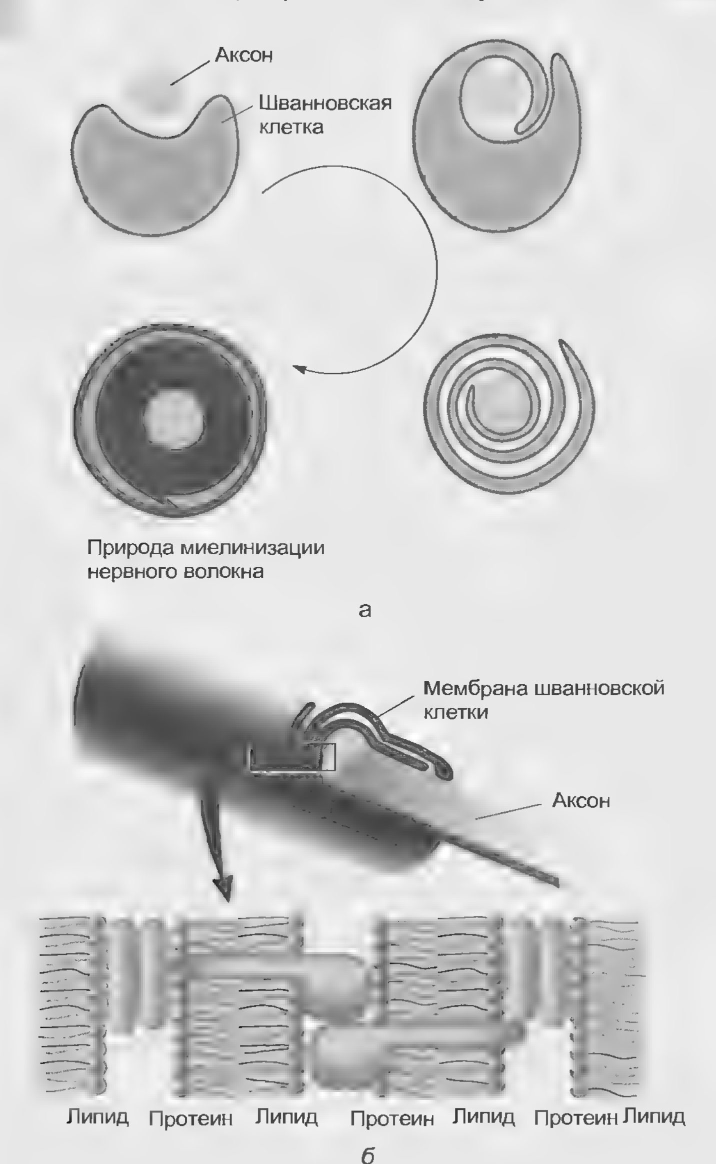


Рис. 17.2. Рост мембраны шванновской клетки вместе с ее вращением вокруг аксона нерва (а) и профиль слоев мембраны, образующий миелин (*б*). Схема показывает образование и закручивание миелина согласно теории Генри (Robertson J.D. Structural alterations in nerve fibres produced by hypotonic and hypertonic solution. *J. Biophys. Biochem.* 3, 1043 (1958); Robertson J.D. Myelinating and non-myelinating nerve fibers during development: a new component of the endoplasmic reticulum of Schwann cells. *J. Physiol.*, 153, 40P (1960); с учетом Norten W.T. (1981) Basic Neurochemistry, 3d ed., G.J. Sigel et. al., eds Little, Brown, p. 68)

На рис. 17.2, *б* показана схема аксона, окруженного шванновской клеткой, и профиль слоев мембраны, образующий миелин.

Часто несколько аксонов окружены глиальной клеткой (рис. 17.3, *а*). Как у позвоночных, так и у некоторых беспозвоночных животных эти клетки сопровождают аксоны по всей длине. Но глиальные клетки в роли миелина чаще встречаются у позвоночных. Эти глиальные клетки позвоночных имеют на своей поверхности связанный с миелином гликопротеин и другие протеины, которые связываются с соседними аксонами и вызывают формирование миелина. Миелиновая мембрана, подобно всем мембранам, содержит бислой фосфолипидов, но миелин содержит только несколько типов протеинов. **Основной протеин миелина** и **протеолипид** нашли только в миелине в ЦНС, их наличие позволяет плазматическим мембранам плотно упаковываться вместе (рис. 17.3, *б* и *в*). Для изучения рис. 17.3 важно напомнить, что плазматическая мембрана представляет собой бислой липидов и ее можно разделить на цитоплазматическую поверхность и внеклеточную поверхность.

Миелин в переферической нервной системе конструируется другими уникальными протеинами мембраны. Миелин, окружающий каждый миелинизированный аксон, формируется из многих глиальных клеток. Каждый его регион формируется одиночной глиальной клеткой и отделен от следующего немиелинизированным участком, перехватом Ранвье. Только в этом участке аксональная мембрана напрямую контактирует с внеклеточной жидкостью (рис. 17.4).

Миелиновая оболочка может быть достаточно толстой и состоять из 50–100 мембран, играющих роль электрического изолятора аксона, т.е. предотвращающих перенос ионов между цитозолем аксона и внеклеточной жидкостью. Как следствие, электрическая активность в аксоне ограничена только зоной мембраны перехвата Ранвье, именно того места, где ионы могут проходить через мембрану. У этого участка мембраны большая плотность потенциалуправляемых Na^+-каналов, около 10 000 на 1 мкм^2 аксональной плазматической мембраны, тогда как на участках аксональной мембраны между перехватами Ранвье количество ионных каналов очень незначительное.

Суммарный диаметр аксона, покрытого миелиновой оболочкой, обычно составляет около 20 мкм. Длина перехвата Ранвье достигает 2 мкм, а длина миелинизированного промежутка между двумя перехватами Ранвье – около 2000 мкм.

17.1. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

В главе, посвященной пассивному электротоническому потенциалу, мы уже обсуждали, что этот потенциал распространяется по нервному волокну на небольшие расстояния, причем его амплитуда, скорость нарастания и падения с расстоянием уменьшаются, т.е распространение происходит с затуханием. Распространение возбуждения в форме потенциала действия принципиально отличается от распространения пассивного электротонического потенциала. Ни амплитуда, ни форма потенциала действия при распространении по нервному волокну не меняется. Это обусловлено тем, что при пороговой деполяризации активируются потенциалуправляемые ионные каналы, чего не происходит при распространении пассивного электротонического потенциала. Благодаря специфическим свойствам потенциалуправляемых Na^+- и K^+-каналов форма потенциала действия поддерживается неизменной.

Для понимания механизмов распространения потенциала действия необходимо учитывать как пассив-

Олигодендроцит

Ядро

Аксон

а

Протеолипид

Плазматическая мембрана

Основной белок миелина

1

2

3

б

Гидрофобные сегменты

NH^{3+}

Внеклеточная поверхность мембраны

COO

Плазматическая мембрана

Цитоплазматическая поверхность мембраны

Трансмембранная α-спираль

в

Рис. 17.3. Формирование миелиновой оболочки аксона и ее структура. (*а*) Посредством вращательного движения вокруг близлежащих аксонов и вокруг себя мембрана одного олигодендроцита окружает несколько аксонов и формирует их миелиновую оболочку. Мембрана олигодендроцита может закручиваться как по часовой, так и против часовой стрелки. (*б*) Молекулярная структура упаковки миелина: *1* и *3* — главная плотная линия (прикрепление внеклеточных поверхностей плазматических мембран); *2* — промежуточная линия (частичное слияние цитоплазматических поверхностей мембран). (*в*) У каждой молекулы протеолипида (276 аминокислот) есть две мембранных α-спирали, каждая из которых содержит около 30 аминокислот. Через них осуществляется взаимодействие «протеолипид—протеолипид» (по *Molecular cell biology* (third edition) ed. Lodish, Baltimore, Berk, Zipursky, Matsudaira, Darnel. Freeman and Company, N.Y., 1995)

ные (емкость и сопротивление), так и активные (активация потенциалуправляемых каналов) свойства мембраны нервного волокна. Рассматривая механизм генерации пассивного электротонического потенциала, мы показали, что протекающий через мембрану ток (на единицу поверхности) состоит из резистивного и емкостного компонентов:

$$I_m = I_i + C_m \frac{dV_m}{dt}, \qquad (17.1)$$

где I_i – ток, протекающий через сопротивление мембраны R_m, которое при пассивном электротоническом потенциале предполагалось неизменным. При генерации потенциала действия открываются потенциалуправляемые каналы, что, конечно же, изменяет сопротивление мембраны аксона. Таким образом, в общем случае R_m является функцией потенциала, т.е. уравнение 17.1 следует переписать в виде

$$I_m = I_i(V) + C_m \frac{dV_m}{dt} \qquad (17.2)$$

Кроме того, почти у всех нервных клеток длина больше диаметра. Нервное волокно может быть длиной до 1 м при диаметре всего около 1 мкм. Вследствие этого ионные токи, протекающие через небольшой участок клеточной мембраны (вызванные, например, инъекцией тока через микроэлектрод), будут вызывать пространственно неравномерное изменение потенциала клетки. Поэтому реальный потенциал мембраны аксона представляет собой функцию как времени, так и расстояния $V(t, x)$. Вследствие пространственной разности потенциалов через мембрану нервного волокна будет протекать ток. Количественно связь между трансмембранным током (на единицу длины) и потенциалом мембраны выражается уравнением

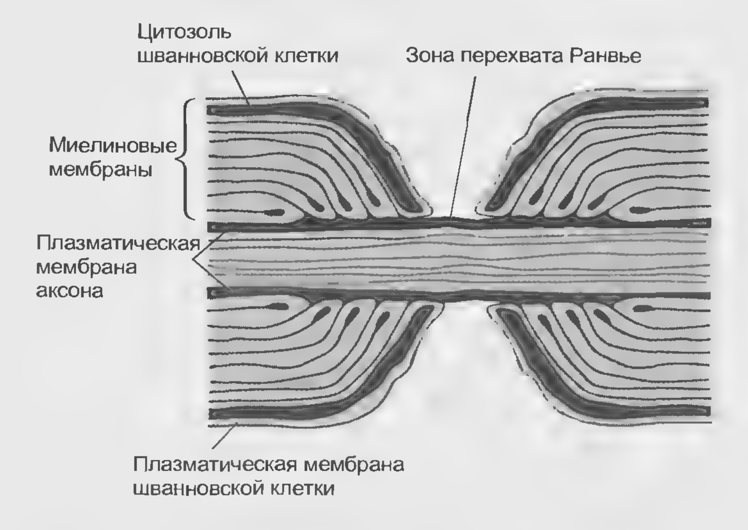


Рис. 17.4. Структура перехвата Ранвье

$$i_m = \frac{1}{R_a}\frac{d^2V}{d^2x}, \qquad (17.3)$$

где i_m — ток, протекающий через единицу длины клеточной мембраны (этот ток обозначен i_m, поскольку в отличие от I_m, протекающего через всю мембрану, представляет собой удельный ток, текущий через единицу поверхности мембраны); R_a – сопротивление аксона на единицу длины.

Комбинируя уравнения 17.2 и 17.3 с учетом скалирования, получаем

$$\frac{D}{4R_a}\frac{d^2V}{d^2x} = I_i(V) + C_m\frac{dV}{dt}, \qquad (17.4)$$

где D — диаметр аксона.

К сожалению, это нелинейное дифференциальное уравнение второго порядка в общем случае не имеет аналитического решения и может быть решено только цифровыми методами. Однако, важно отметить, что исходя из уравнения 17.4, при распространении потенциала действия как активные (ионные каналы), так и пассивные (емкость и сопротивление) свойства нервного волокна играют важную роль.

Рассмотрим распространение потенциала действия феноменологически. Кроме того, поскольку отличия в организации мембраны немиелинизированного и миелинизированного нервного волокна позволяют предположить, что механизм проведения возбуждения будет иметь некоторые отличия, мы рассмотрим проведение возбуждения в этих двух случаях раздельно.

17.2. НЕМИЕЛИНИЗИРОВАННЫЕ ВОЛОКНА

Представим себе немиелинизированное волокно в виде цилиндра, окруженного типичной внеклеточной средой. Его аксоплазма обладает тем же набором ионов, что и цитоплазма клетки (рис. 17.5). Покоящийся аксон мы окрасим условно зеленым цветом. Разумеется, что в покое потенциалуправляемые ионные каналы Na^+ и K^+, формирующие токи для возникновения потенциала действия, закрыты. Из-за разности концентраций ионов Na^+ и K^+ снаружи и внутри волокна и их диффузии через каналы утечки (на рисунке не показано) внутренняя часть волокна заряжена отрицательно относительно наружной, что создает разность потенциалов в покое около –70 мВ.

Рис. 17.6 показывает нервное волокно, которое было локально возбуждено в зоне 1. Достижение порога генерации потенциала действия сопровождается лавинообразным открыванием потенциалзависимых Na^+-каналов и соответствует фазе деполяризации потенциала действия этого участка волокна (окрашен в красный цвет).

Здесь важно отметить следующие свойства немиелинизированных нервных волокон.

1. Вследствие высокой концентрации свободных ионов внутри и снаружи нервного волокна, внутри- и внеклеточная среды являются хорошими проводниками.

2. Мембрана аксона, хотя и является изолятором, но из-за наличия каналов утечки также может проводить ток.



Рис. 17.5. Схема состояния немиелинизированного нервного волокна в покое. Для последующего изучения механизма проведения возбуждения по немиелинизированному нервному волокну разобьем его искусственно на зоны 1, 2, 3, каждая из которых содержит потенциалуправляемые Na^+- и K^+-каналы. Внешняя поверхность мембраны волокна заряжена положительно, внутренняя — отрицательно. Зеленый цвет всех фрагментов аксона соответствует состоянию покоя

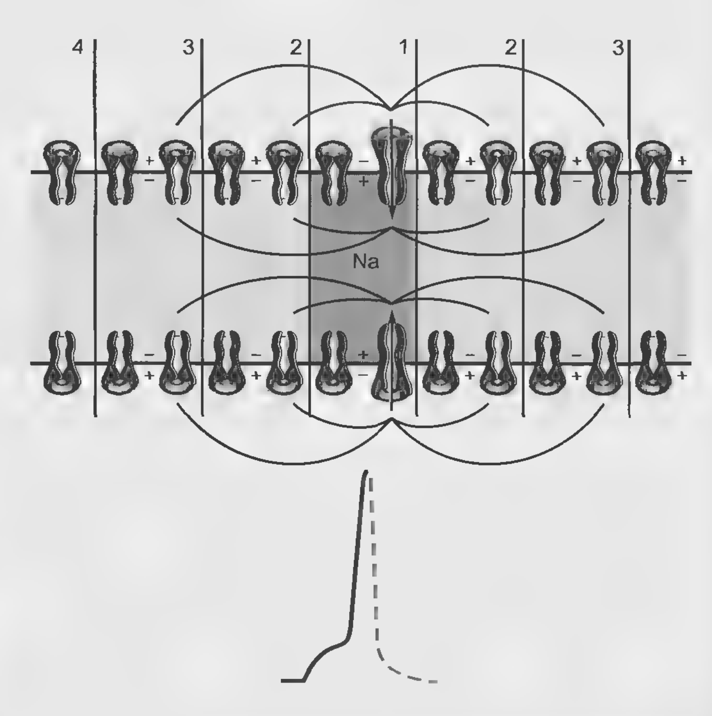


Рис. 17.6. Состояние немиелинизированного нервного волокна при действии на зону 1 порогового раздражителя (верхняя часть рисунка). Раздражение зоны 1 нервного волокна приводит к открытию потенциалуправляемых Na^+-каналов, что ведет к возникновению входящего Na^+-тока (фрагмент волокна окрашен розовым цветом) и генерации фазы деполяризации потенциала действия (выделено красным цветом) на этом участке аксона (нижняя часть рисунка). Поскольку и внутриклеточная, и внеклеточная среды и даже мембрана нервного волокна (за счет каналов утечки) являются проводниками, входящий в зону 1 Na^+-ток индуцирует локальные круги тока, протекающего между деполяризованной и недеполяризованной областями мембраны. Они показаны линиями

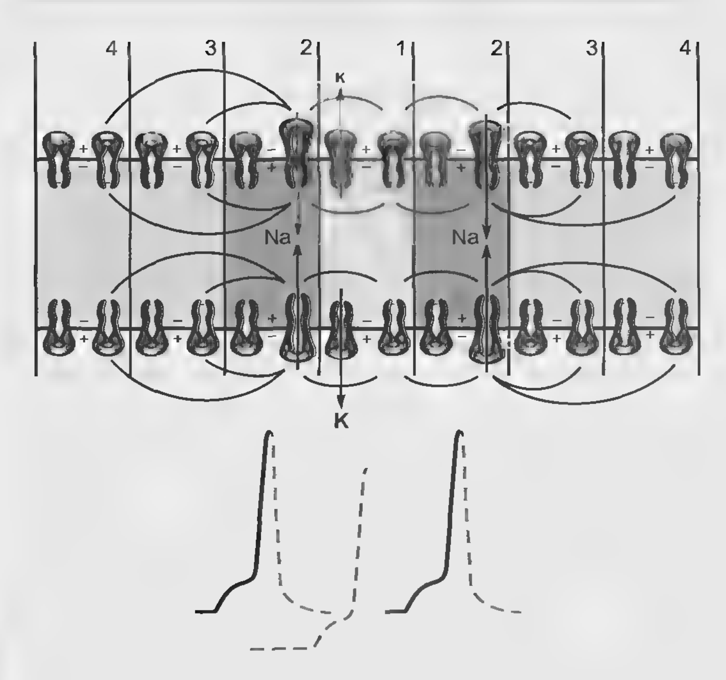


Рис. 17.7. Механизм проведения возбуждения по немиелинизированному нервному волокну. Пороговая деполяризация зон 2 нервного волокна приводит к открытию потенциалуправляемых Na^+-каналов; как следствие возникает входящий Na^+-ток и начинается фаза деполяризации потенциалов действия (нижняя часть рисунка) на этих участках. Как отмечалось, из-за того, что внутриклеточная, внеклеточная среды и мембрана нервного волокна за счет каналов утечки являются проводниками, входящий в зоне 1 Na^+-ток индуцирует локальные круги тока, протекающего между деполяризованной и недеполяризованной областями мембраны. Они показаны линиями. Такие же локальные токи протекают между зонами 2 и зоной 1, но поскольку последний находится в стадии рефрактерности (Na^+-каналы не могут быть открыты, так как находятся в состоянии инактивации, а K^+-каналы, активность которых формирует фазу реполяризации потенциала действия, открыты), зона 1 возбудиться не может. Ее рефрактерное состояние показано голубым цветом

Таким образом, поскольку внутриклеточная среда служит проводником, входящий в зону 1 ток распространяется в обе стороны от возбужденного участка. А так как мембрана нервного волокна не идеальный изолятор, распространяющиеся токи будут покидать волокно, т. е. возникнут выходящие токи, протекающие через соседние участки мембраны. Таким образом, локальный входящий ток всегда вызывает выходящие токи в прилегающих невозбужденных участках, т. е. возникают локальные круговые токи между возбужденным и прилегающими невозбужденными участками. Линии на рис. 17.6 показывают локальные круги тока, текущего между деполяризованной и недеполяризованной областями внутри и снаружи аксона и через зоны мембраны, находящиеся в покое (зоны 2), а также на большем удалении.

Токи, протекающие через зоны 2, электротонически изменяют их потенциал, т. е. приводят к разряду мембранной емкости и, следовательно, деполяризации. Важно отметить, что эта фаза распространения потенциала действия опосредована пассивными свойствами мембраны нервного волокна (аналогична распространению пассивного электротонического потенциала). Однако в отличие от пассивного электротонического потенциала деполяризация, возникающая в зонах 2 при распространении потенциала действия, достигает порога открывания потенциалуправляемых Na^+-каналов. Это приводит к лавинообразному открытию всех Na^+-каналов в зонах 2, что сопровождается возникновением фазы деполяризации потенциала действия в этих зонах волокна.

Дальнейшие события показаны на рис. 17.7. Входящий Na^+-ток вызывает локальные круговые токи между возбужденными зонами 2 и прилегающими участками — невозбужденными зонами 3, а также зоной 1. Хотя в результате этого процесса зона 1 также частично деполяризуется, потенциалуправляемые Na^+-каналы в ней находятся в состоянии инактивации, а вся зона в состоянии рефрактерности (голубой цвет на рисунке). Именно поэтому здесь потенциал действия вновь не возникнет. В зонах 3, которые находятся в состоянии покоя, локальные круговые токи электротонически сдвигают потенциал покоя в сторону деполяризации. Когда деполяризация достигает уровня критического потенциала, активируются потенциалуправляемые Na^+-каналы и, соответственно, появляется входящий Na^+-ток, формирующий в зонах 3 фазы деполяризации потенциалов действия.

Дальнейшие события показаны на рис. 17.8. Входящий Na^+-ток, протекающий через мембрану в зонах 3,

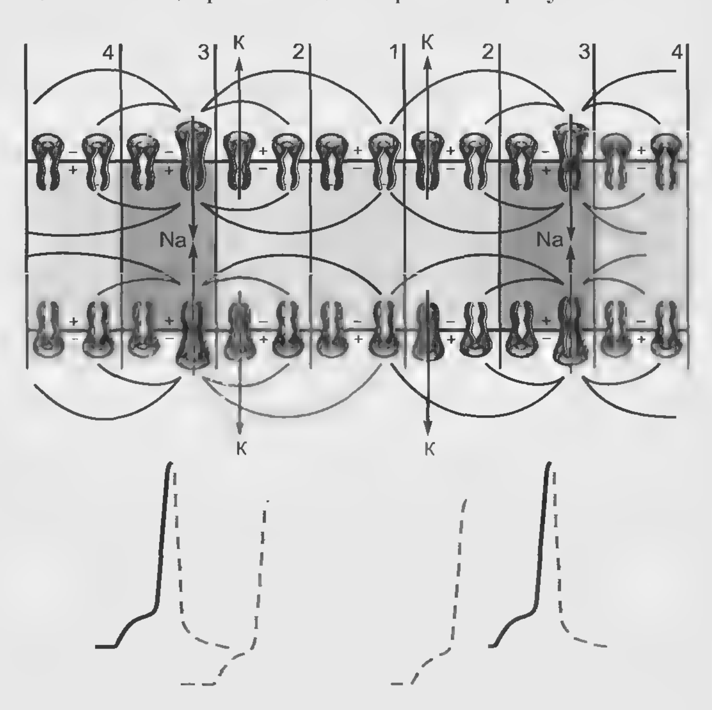


Рис. 17.8. Дальнейшее проведение возбуждения по немиелинизированному нервному волокну. Пороговая деполяризация зон 3 нервного волокна открывает потенциалуправляемые ионные Na^+-каналы, что ведет к возникновению входящего Na^+-тока и генерации фазы деполяризации потенциалов действия (нижняя часть рисунка) на этих участках. Это вызывает локальные токи между выделенными зонами 3 и соседними зонами 4, с одной стороны, а также зонами 2 и 1, с другой. Поскольку зоны 2 находятся в стадии рефрактерности, они не могут быть возбуждены. Зона 1 достаточно удалена от места возбуждения, и вызванная деполяризация не достигает уровня активации потенциалуправляемых Na^+-каналов

вызывает локальные круговые токи между возбужденными зонами 3 и невозбужденными зонами 4, а также зонами 2 и 1. Стрелки вновь показывают локальные круги тока. Хотя в результате этого процесса зоны 2 также частично деполяризуются, потенциалуправляемые Na^+-каналы в них находятся в состоянии инактивации. Там регистрируются фазы реполяризации потенциала действия, а сами зоны находятся в состоянии рефрактерности (голубой цвет на рисунке). Именно поэтому в зонах 2 потенциал действия не возникнет. Не возникнет потенциал действия и в зоне 1, поскольку она удалена от центров возбуждения. Вспомним, что пассивный электротонический потенциал распространяется с затуханием. Таким образом, электротоническая деполяризация, вызванная круговыми токами между зонами 3 и 1, не достигает порога активации потенциалуправляемых Na^+-каналов в зоне 1 и потенциал действия там не возникает. В зонах 4 потенциал действия будет вызван.

Благодаря изложенному механизму, потенциал действия будет распространяться в немиелинизированном волокне в обе стороны от места возбуждения.

17.3. МИЕЛИНИЗИРОВАННЫЕ ВОЛОКНА

Электрическая активность в миелинизированном аксоне возможна только в области перехватов Ранвье, где ионы могут проходить через мембрану. В этих регионах большая плотность потенциалуправляемых Na^+-каналов. У участков нервного волокна, которые покрыты миелином, значительно более высокое сопротивление, чем у обычной плазматической мембраны. Таким образом, локальные круговые токи, которые необходимы для генерации потенциала действия, на миелинизированных участках не возникают. Потенциалы действия появляются только в перехватах Ранвье. Миелинизированное волокно представляет собой значительно более качественный кабель по сравнению с немиелинизированным аксоном. Как следствие, электрические сигналы будут распространяться электротонически на значительно большие расстояния. Рассмотрим этот процесс более подробно.

На рис. 17.9 показана схема состояния миелинизированного нервного волокна в покое. Как и у немиелинизированного волокна, из-за разности концентраций ионов снаружи и внутри и вследствие диффузии ионов через каналы утечки (на рисунке не показаны) в области перехватов Ранвье, внутренняя часть волокна заряжена отрицательно относительно наружной. Это создает разность потенциалов в покое около –70 мВ.

Рис. 17.10 показывает нервное волокно, которое было возбуждено в зоне 1, в результате чего лавинообразно увеличилась проницаемость мембраны для ионов Na^+ и возникла фаза деполяризации потенциала действия. Вспомним свойства миелинизированных нервных волокон.

1. Вследствие высокой концентрации свободных ионов внутри и снаружи нервного волокна, внутри- и внеклеточная среды являются хорошими проводниками.

2. Ток может протекать через мембрану только в зонах перехватов Ранвье.

Таким образом, поскольку внутриклеточная среда является проводником, входящий в зоне 1 ток распространяется в обе стороны от возбужденного участка. А так как мембрана нервного волокна в районах пере-

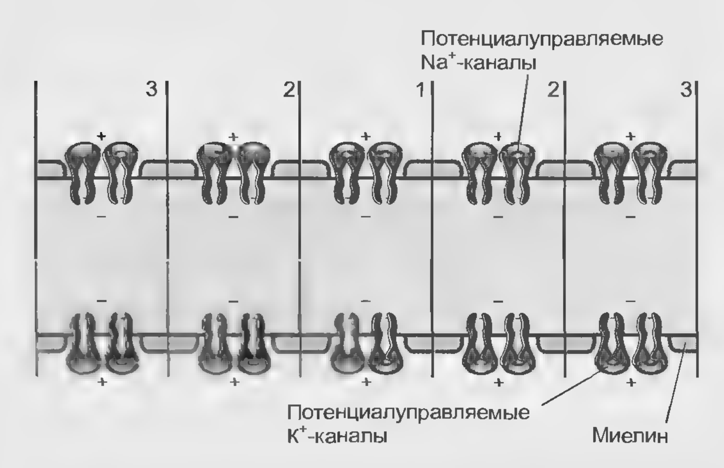


Рис. 17.9. Состояние миелинизированного нервного волокна в покое. Для последующего изучения механизма проведения возбуждения по миелинизированному нервному волокну разобьем его искусственно на зоны 1, 2, 3, каждая из которых содержит один перехват Ранвье, имеющий потенциалуправляемые Na^+- и K^+-каналы. Внешняя поверхность мембраны перехватов Ранвье заряжена положительно, а внутренняя — отрицательно. Остальные области мембраны покрыты миелином

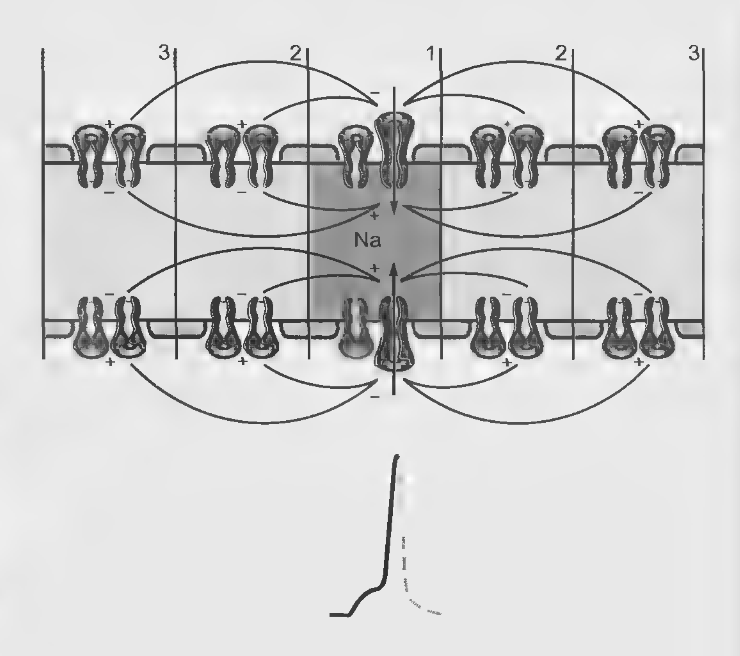


Рис. 17.10. Состояние миелинизированного нервного волокна при действии на перехват Ранвье 1 порогового раздражителя (верхняя часть рисунка). Раздражение перехвата Ранвье 1 нервного волокна приводит к открытию потенциалуправляемых Na^+-каналов, что ведет к возникновению входящего Na^+-тока и генерации фазы деполяризации потенциала действия (нижняя часть рисунка). В результате между выделенным 1 и соседними перехватами Ранвье 2 и 3 возникает разность потенциалов, что вызывает локальный круговой ток, текущий между деполяризованной и недеполяризованной областями внутри аксона и замыкающийся через внеклеточную жидкость

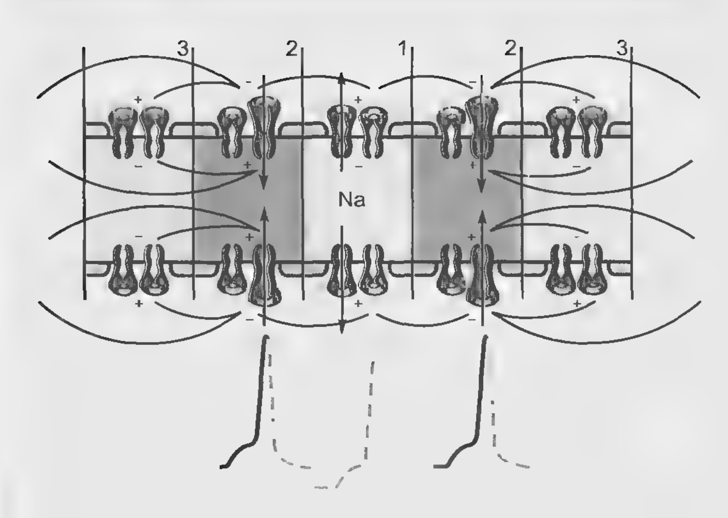


Рис. 17.11. Механизм проведения возбуждения по миелинизированному нервному волокну. Раздражение перехватов Ранвье 2 нервного волокна приводит к открытию потенциалуправляемых Na^+- каналов, что ведет к возникновению входящего Na^+-тока и генерации фазы деполяризации потенциалов действия (нижняя часть рисунка) на этих участках. В результате между выделенными перехватами Ранвье 2 и соседними перехватами Ранвье 3 возникает разность потенциалов, что вызывает локальные токи, текущие между деполяризованной и недеполяризованной областями. Такой же локальный ток течет и между перехватами Ранвье 2 и перехватом Ранвье 1, но поскольку последний находится в стадии рефрактерности (Na^+-каналы в состоянии инактивации и не могут быть открыты), перехват Ранвье 1 возбудиться не может

хватов Ранвье проницаема для ионов, распространяющиеся токи будут покидать волокно, т. е. возникнут выходящие токи, протекающие через соседние перехваты Ранвье. Стрелки показывают локальный круг тока, текущего между деполяризованной и недеполяризованной областями внутри и снаружи аксона, проникая через покоющуюся зону перехвата Ранвье 2 мембраны и частично на большем удалении.

Дальнейшие события показаны на рис. 17.11. Токи, протекающие через мембрану в зонах перехватов Ранвье 2, электротонически, т. е. путем перезарядки емкости мембраны, сдвигают там мембранный потенциал до уровня критического. Это приводит к активации потенциалуправляемых Na^+-каналов и, соответственно, к появлению входящего Na^+-тока, формирующего на перехватах Ранвье 2 фазы деполяризации потенциалов действия. Это приводит к появлению разности потенциалов между выделенными 2 и соседними перехватами Ранвье 3 и, как следствие, протеканию локальных токов. Однако разность потенциалов возникает и между выделенными перехватами Ранвье 2 и перехватом Ранвье 1. Стрелки вновь показывают локальные токи, протекающие между деполяризованной и недеполяризованной областями внутри и снаружи аксона, проникая через покоящийся перехват Ранвье 3 мембраны и, разумеется, через перехват Ранвье 1. Хотя в результате этого процесса перехват Ранвье 1 также частично деполяризуется, потенциалуправляемые Na^+-каналы в нем находятся в состоянии инактивации, а вся зона — в состоянии рефрактерности. Именно поэтому в перехвате Ранвье 1 потенциал действия не возникнет. В зонах же перехватов Ранвье 3 потенциалы действия появятся. Таким образом, и в миелинизированном волокне потенциал действия будет распространяться в обе стороны.

Распространение возбуждения в миелинизированном нервном волокне суммарно и схематически представлено на рис. 17.12. В данном случае в отличие от немиелинизированного волокна возбуждение передается от одного перехвата Ранвье к другому, и потенциалы действия возникают только в этих зонах. Происходит «перескакивание» возбуждения от одного перехвата Ранвье к другому. Такой механизм, характерный только для миелинизированных нервных волокон, называется сальтаторным проведением. Электрический ток течет через окружающую внеклеточную жидкость снаружи миелинового покрытия, так же как и через аксоплазму аксона от перехвата к перехвату, успешно возбуждая перехваты один за другим. Таким образом, нервный импульс «прыгает» по волокну, что называется **сальтоторным проведением**.

Сальтоторное проведение ценно по двум причинам. Во-первых, вызывая деполяризацию только перехватов Ранвье, возбуждение «прыгает» вдоль длинных участков оси нервного волокна, и этот механизм увеличивает скорость проведения возбуждения примерно в 5 – 50 раз. Во-вторых, сальтаторное проведение консервирует энергию у аксона, потому что деполяризуются только перехваты, позволяя при генерации потенциалов действия терять в 100 раз меньше ионов и, таким образом, требуя минимального метаболизма для восстановления натри-

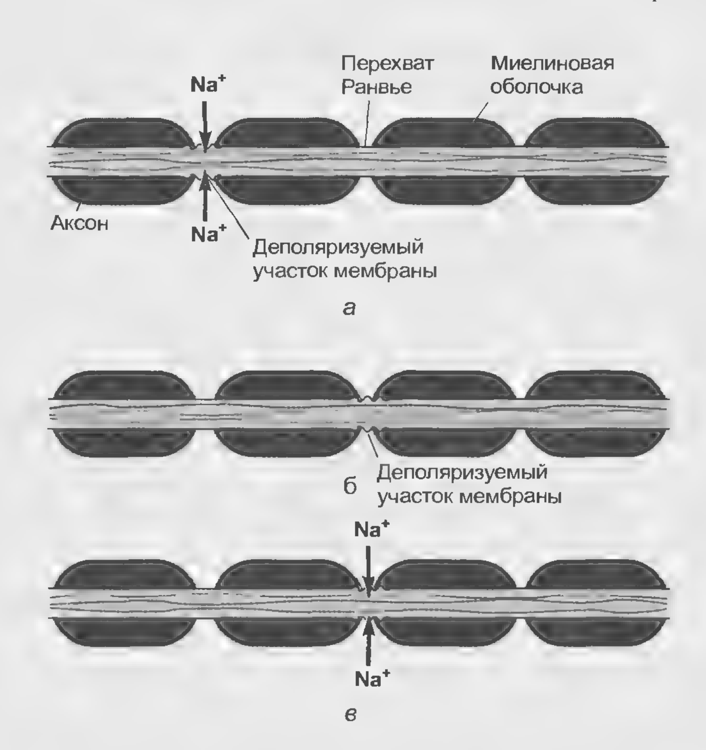


Рис. 17.12. Проведение возбуждения по миелинизированному нервному волокну. (*а*) Вход ионов Na^+, деполяризация первого перехвата Ранвье и возникновение там потенциала действия. (*б*) Появление локального тока. (*в*) Деполяризация второго перехвата Ранвье, вход ионов Na^+ и возникновение там потенциала действия

вой и калиевой разностей концентраций относительно мембраны после серии нервных импульсов.

Другая любопытная черта сальтоторного проведения в больших миелиновых волокнах заключается в следующем. В конце потенциала действия, когда потенциалуправляемые Na^+-каналы инактивируются, реполяризация развивается так быстро, что многие из K^+-каналов даже не успевают открыться. Таким образом, проведение нервного импульса в миелинизированных волокнах опосредовано, в основном, ионной проводимостью через потенциалуправляемые Na^+-каналы и каналы утечки. Вклад потенциалуправляемых K^+-каналов незначителен. Этим объясняется тот факт, что у потенциалов действия миелинизированных нервных волокон часто нет фазы следовой гиперполяризации.

17.4. РЕГИСТРАЦИЯ ПОТЕНЦИАЛОВ НЕРВНОГО ВОЛОКНА

Изучение биопотенциалов нервных волокон и проведения возбуждения по ним возможно путем применения внеклеточных электродов, изготовленных из хлорированной серебряной проволоки. Используемая в этих исследованиях аппаратура имеет существенные отличия от аппаратуры для измерения мембранных потенциалов с помощью внутриклеточных микроэлектродов. Эти отличия определяются тем механизмом, благодаря которому по нерву осуществляется проведение возбуждения, и касаются, в основном, усилителя.

При исследованиях к нервному волокну прикладывают пару стимулирующих электродов и на расстоянии от них — пару внеклеточных отводящих электродов (биполярное отведение). Под влиянием электрического раздражения, подаваемого со стимулирующих электродов, возбуждается участок нерва, который становится электроотрицательным по отношению к невозбужденным участкам. Между возбужденным и невозбужденными участками нерва возникает разность потенциалов и, следовательно, локальный электрический ток, который является раздражителем для небольших соседних невозбужденных участков нервного волокна. Эти соседние участки возбуждаются, что вызывает перезарядку их мембран. Теперь уже эти фрагменты мембраны нервного волокна оказываются более электроотрицательными по сравнению с соседними, что ведет к возникновению между ними локальных электрических токов. А окончание возбуждения в исходном участке нерва приводит его в состояние относительной рефрактерности. Таким образом, возбуждение, распространяясь вдоль нервного волокна, достигает первого из отводящих электродов, тогда как второй находится на еще невозбужденном участке нерва. Обычно вход осциллографа соединяют так, чтобы это колебание было направлено в положительную область.

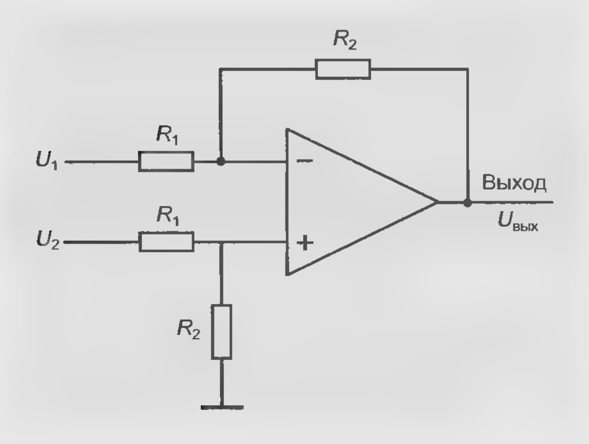


Рис. 17.13. Дифференциальный усилитель для внеклеточной регистрации потенциалов нервного волокна

Усилители постоянного тока могут быть с дифференциальным входом, когда для входного сигнала используются одновременно их инвертирующий и неинвертирующий входы. В этом случае увеличивается разность напряжений двух входных сигналов. Усилители постоянного тока могут быть и с недифференциальным входом, когда для входного сигнала используется либо инвертирующий, либо неинвертирующий вход усилителя, а неиспользуемый вход соединяется с землей. В этом случае сигнал усиливается относительно земли. В качестве предварительного усилителя обычно используется усилитель постоянного тока с дифференциальным входом (рис. 17.13). Это связано с тем, что в исследованиях измеряется разность потенциалов между возбужденным и невозбужденным участками нерва, а именно дифференциальный усилитель, как отмечалось выше, используется для усиления разности напряжений двух входных сигналов. В качестве усилителя мощности используется усилитель переменного тока с полосой пропускания от $2 \cdot 10^3$ до $220 \cdot 10^3$ Гц. Его применение позволяет снизить низкочастотный шум. Необходимо отметить, что в ряде случаев в качестве предварительного усилителя также используется усилитель переменного тока.

Дифференциальный усилитель используется для усиления разности напряжений двух входных сигналов. В идеальном случае выходной сигнал не зависит от уровня каждого из входных сигналов, а определяется их разностью. Если уровни сигналов на обоих входах изменяются одновременно, то такое изменение называется синфазным. Дифференциальный усилитель должен обладать высоким коэффициентом ослабления синфазного сигнала, который представляет собой отношение выходного полезного сигнала к выходному синфазному сигналу. Полезным сигналом называется дифференциальный разностный входной сигнал.

Дифференциальные усилители используют также в тех случаях, когда слабые сигналы можно потерять на фоне шумов. Примерами таких сигналов являются внеклеточные потенциалы, регистрируемые с поверхности клеток или нервных волокон.

Нервные волокна обладают кабельными свойствами за счет того, что протоплазма окружена поверхностной мембраной, изолирующей этот цилиндрический проводник от электролитов межклеточной жидкости.

При внеклеточном отведении биопотенциалов от нервного ствола регистрируют не изменение потенциала на мембране, а падение напряжения на внеклеточном межэлектродном участке, вызванное протеканием локальных токов вдоль наружной поверхности аксонов от покоящихся участков к активному. Сложный потенциал действия нервного ствола создается, по существу, за счет алгебраической суммации потенциалов действия отдельных волокон, образующих нерв. Этот вопрос будет рассматриваться ниже

В связи с этим потенциал действия нерва во многом отличается от потенциала действия отдельных волокон. Он не подчиняется закону «все или ничего», поскольку при увеличении силы раздражающего импульса увеличивается число возбужденных аксонов и, следовательно, растет суммарная амплитуда самого потенциала действия. Сложный потенциал действия нерва также отличается своим порогом, формой и рядом других характеристик.

Важно обратить внимание на то, что форма внеклеточного потенциала нерва определяется способом его отведения и условиями, в которых находится сам нерв. Скорость распространения возбуждения по аксону зависит от диаметра аксона и от того, является ли он миелинизированным или немиелинизированным. Так, в миелинизированном волокне скорость проведения нервного импульса пропорциональна его диаметру. У немиелинизированного волокна скорость проведения возбуждения пропорциональна квадратному корню диаметра волокна. Таким образом, скорость проведения у миелинизированного волокна значительно выше. Это связано с сальтаторным характером проведения возбуждения и определяется расстоянием между перехватами Ранвье: чем больше межперехватный участок, тем больше скорость проведения возбуждения.

17.5. ЗАКОНЫ ПРОВЕДЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПО НЕРВНОМУ ВОЛОКНУ

Проведение возбуждения по нерву описывается несколькими необходимыми условиями протекания этого процесса, которые были названы «законами» проведения возбуждения по нервному волокну.

Первый закон заключается в том, что при раздражении нервного волокна *возбуждение по нерву распространяется в обе стороны*. Это доказывается следующим экспериментом. На разные концы нервного волокна накладывают две пары электродов, связанных с двумя дифференциальными усилителями, как это показано на рис. 17.14.

Раздражение наносят в центре между этими электродами. В результате двустороннего проведения возбуждения регистрирующая аппаратура, связанная с усилителями, зарегистрирует прохождение импульса как под электродами усилителя *1*, так и под электродами усилителя *2*.

Второй закон заключается в том, что *распространение возбуждения в обе стороны происходит с одинаковой скоростью*. Если расстояние между электродами усилителя *1* и раздражающими электродами равно расстоянию между электродами усилителя *2* и раздражающими электродами (см. рис. 17.14), то регистрирующая аппаратура зарегистрирует прохождение импульса как под электродами усилителя *1*, так и под электродами усилителя *2* одновременно.

Третий закон заключается в том, что *возбуждение по нерву распространяется без затухания*, или без декремента. Это доказывается следующим экспериментом. На одну сторону нервного волокна накладывают пару электродов, посредством которых наносят раздражение, а две пары электродов, связанных с двумя дифференциальными усилителями, располагают на удалении, как это показано на рис. 17.15. В этом случае регистрирующая аппаратура, связанная с усилителями *1* и *2*, продемонстрирует одинаковую амплитуду потенциала действия нервного волокна.

Четвертый закон заключается в том, что *для проведения возбуждения по нервному стволу необходимы его анатомическая и физиологическая целостность*. Проведение импульсов возможно лишь при условии анатомической целостности волокна, поэтому не только перерезка или перевязывание, но и любая травма его поверхностной мембраны нарушают проводимость. Отсутствие проводимости наблюдается также при нарушении физиологической целостности волокна (блокада натриевых каналов возбудимой мембраны тетродотоксином или местными анестетиками, резкое охлаждение и т. п.). Проведение возбуждения нарушается и при стойкой деполяризации мембраны нервного волокна ионами K^+, которые накапливаются при ишемии в межклеточных щелях. Механическая травма, сдавлива-

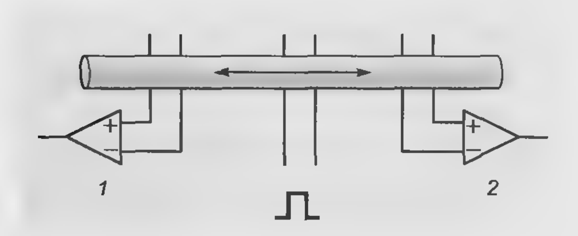


Рис. 17.14. Эксперимент, доказывающий двустороннее проведение возбуждения по нерву

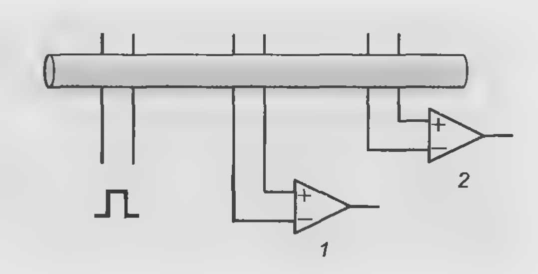


Рис. 17.15. Эксперимент, доказывающий проведение возбуждения по нерву без декремента

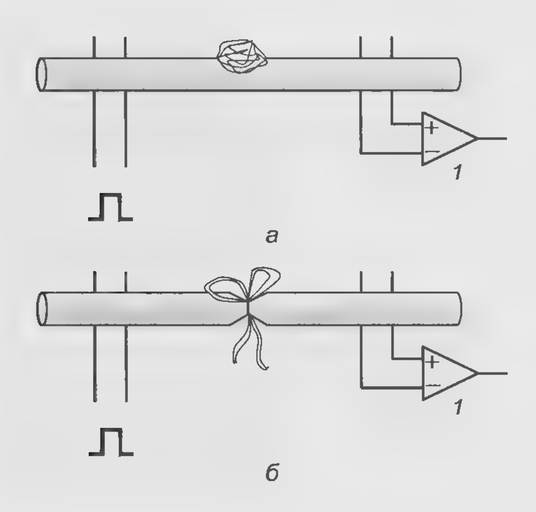


Рис. 17.16. Эксперимент, доказывающий, что проведение возбуждения по нерву требует физиологической (*а*) и анатомической (*б*) целостности волокна

ние нерва при воспалительном отеке тканей могут сопровождаться частичным или полным нарушением функции проведения. Это доказывается следующим экспериментом. На одну сторону нервного волокна накладывают пару электродов, посредством которых наносят раздражение, пару электродов, связанных с дифференциальным усилителем, располагают на удалении, как это показано на рис. 17.16. В этом случае регистрирующая аппаратура, связанная с усилителями *1*, продемонстрирует в контрольных условиях потенциал действия нервного волокна.

Достичь нарушения функциональной (физиологической) целостности нервного волокна можно, накладывая между раздражающими и регистрирующими электродами ватку, смоченную спиртом (рис. 17.16, *а*). Если перевязать лигатурой нервный ствол, проведение возбуждения по нему наблюдаться не будет из-за нарушения его анатомической целостности (рис. 17.16, *б*).

Пятый закон заключается в том, что *возбуждение распространяется по нервным волокнам нервного ствола изолированно.* В периферическом нерве импульсы распространяются по каждому волокну изолированно, т.е. не переходя с одного волокна на другое и оказывая действие только на те клетки, с которыми контактируют окончания данного нервного волокна. Поскольку любой периферический нерв содержит большое число нервных волокон — двигательных, чувствительных и вегетативных, которые иннервируют разные далеко отстоящие друг от друга и различные по структуре и функциям клетки и ткани, изолированное проведение возбуждения имеет важное значение. Если бы возбуждение переходило внутри нервного ствола с одного волокна на другое, то в этом случае нормальное функционирование периферических органов и тканей было бы невозможно.

Изолированное проведение в отдельных волокнах смешанного нерва может быть доказано простым опытом на нервно-мышечном препарате скелетной мышцы, иннервированной смешанным нервом, в образовании которого участвует несколько спинномозговых корешков. Если раздражать один из этих корешков, сокращается не вся мышца, а только те группы мышечных волокон, которые иннервированы раздражаемым корешком. Более строгим доказательством изолированного проведения возбуждения является отведение потенциалов действия от различных нервных волокон нервного ствола.

Шестой закон заключается в том, что *нерв не утомляем*. Это доказывается следующим экспериментом. На одну сторону нервного волокна накладывают пару электродов, посредством которых наносят раздражение, а две пары электродов, связанных с двумя дифференциальными усилителями, располагают на удалении, как это показано на рис. 17.17. В этом случае регистрирующая аппаратура, связанная с усилителями *1* и *2*, продемонстрирует одинаковую амплитуду потенциала действия нервного волокна в течение очень длительного времени.

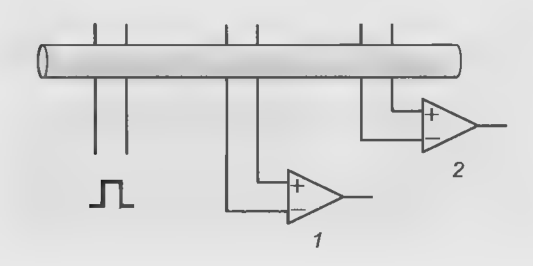


Рис. 17.17. Эксперимент, доказывающий, что нерв не утомляем

Седьмой закон заключается в том, что *в различных волокнах возбуждение распространяется с разной скоростью*. Скорость проведения возбуждения зависит от сопротивлений среды, окружающей волокно, аксоплазмы на единицу длины, мембраны аксона и диаметра волокна. С увеличением диаметра волокна при определенных прочих условиях скорость проведения возбуждения возрастает. Доказательство этого закона требует определенного математического аппарата и учета всех характеристик волокна, поэтому мы его здесь не приводим. В целом, как отмечалось выше, в миелинизированном волокне скорость проведения нервного импульса пропорциональна его диаметру. У немиелинизированного волокна скорость проведения возбуждения пропорциональна квадратному корню диаметра волокна. Таким образом, скорость проведения у миелинизированного волокна значительно выше.

17.6. СОСТАВНОЙ ХАРАКТЕР ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ НЕРВНОГО СТВОЛА

Амплитуда электрических импульсов, регистрируемых внеклеточно от целого нервного ствола, зависит от силы приложенного раздражения. Если регистрирующие электроды расположить на нерве вблизи раздражающих электродов, то раздражению слабой силы соответ-

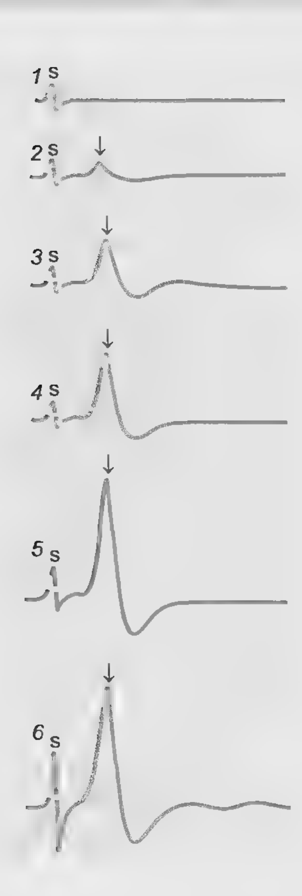


Рис. 17.18. Записи внеклеточного потенциала нервного волокна. Ответы седалищного нерва лягушки на электрические стимулы возрастающей силы (s — момент артефакта стимуляции, ↓ — возбуждение нервных волокон). На фрагментах регистрации *5* и *6* видно, что несмотря на двукратное увеличение амплитуды стимула, значение амплитуды возникающего возбуждения не изменяется (по Katz B. *Nerve, muscle and synapse*. McGraw-Hill Book Company, 1966)

ствует небольшой потенциал нервного ствола; по мере усиления раздражения амплитуда пика возрастает, достигает максимальной величины и затем остается постоянной, несмотря на дальнейшее увеличение силы раздражителя (рис. 17.18). Объясняется это тем, что внеклеточный электрический ответ целого нервного ствола является алгебраической суммой потенциалов действия отдельных его волокон. В каждом волокне амплитуда потенциала действия не зависит от силы раздражения в соответствии с законом «все или ничего». Пороги раздражения отдельных волокон отличаются друг от друга. При слабой силе стимула возбуждение возникает в наиболее возбудимых поверхностно расположенных нервных волокнах. Усиление стимула приводит к увеличению числа возбужденных волокон, поэтому суммарный потенциал на раздражение увеличивается до тех пор, пока все волокна не будут вовлечены в реакцию.

17.7. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

При увеличении расстояния между стимулирующими и регистрирующими парами электродов суммарный потенциал действия начинает расчленяться на несколько отдельных колебаний, которые становятся наиболее отчетливо выраженными при удалении отводящих электродов на 10–15 см от места раздражения (рис. 17.19). Причиной расчленения суммарного потенциала действия на компоненты является неодинаковая скорость проведения возбуждения по разным волокнам, вследствие чего к регистрирующим электродам нервные импульсы поступают по ним не одновременно.

Как отмечалось, между скоростью проведения импульса и диаметром нервного волокна существует примерно пропорциональная зависимость: нервные волокна теплокровных проводят возбуждение тем быстрее, чем они толще.

По скорости проведения возбуждения, длительности различных фаз потенциала действия и строению нервные волокна принято подразделять на три основных типа, обозначаемых буквами А, В и С.

Волокна типа А делятся на четыре подгруппы — α, β, γ и δ (см. рис. 17.19). Все они покрыты миелиновой оболочкой. Наиболее толстые из них — так называемые α-волокна (αА) у теплокровных животных и человека с диаметром 12–22 мкм, характеризующиеся значительной скоростью проведения возбуждения: 70–120 м/с. Такие волокна проводят возбуждение от моторных нервных центров спинного мозга к скелетным мышцам и от рецепторов мышц к соответствующим нервным центрам. Пик потенциала действия волокон αА у теплокровных животных длится 0,4–0,5 мс. После его окончания развивается следовая деполяризация, которая продолжается 15–20 мс и переходит в следовую гиперполяризацию длительностью около 40–60 мс.

Три другие группы волокон типа А (β, γ и δ) имеют меньшие диаметры и скорость проведения и более длительный потенциал действия. Это преимущественно чувствительные волокна, проводящие возбуждение от различных рецепторов в ЦНС. Исключение составляют волокна γА, значительная часть которых проводит возбуждение от клеток спинного мозга к так называемым интрафузальным мышечным волокнам, входящим в состав рецепторов мышц — мышечных веретен.

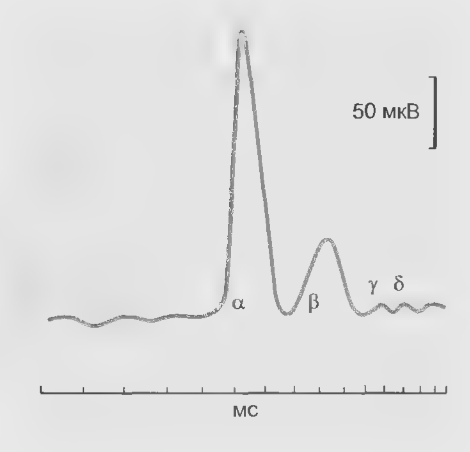


Рис. 17.19. Внеклеточный потенциал смешанного нервного волокна (α, β, γ, δ — потенциалы разных типов нервных волокон)

К волокнам типа В относятся миелинизированные преимущественно преганглионарные волокна автономной нервной системы. Скорость проведения возбуждения в этих волокнах у теплокровных животных составляет 3–18 м/с. Продолжительность потенциала действия у волокон типа В примерно в три раза превышает длительность потенциала действия у волокон типа А (она составляет 1–2 мс). Отличительной особенностью этих волокон является то, что в них не обнаруживается фаза следовой деполяризации: нисходящее колено пика непосредственно переходит в следовую гиперполяризацию, которая в ряде случаев продолжается свыше 100 мс.

К волокнам типа С относят немиелинизированные нервные волокна очень малого диаметра (порядка 1 мкм). Скорость проведения возбуждения в них не более 3 м/с. Большинство волокон С относится к постганглионарным волокнам симпатической нервной системы. К ним относят также те нервные волокна, которые участвуют в проведении возбуждения от болевых рецепторов и некоторых рецепторов холода, тепла и давления. Потенциалы действия волокон С характеризуются наибольшей продолжительностью (2 мс у теплокровных животных). Они имеют длительную фазу следовой деполяризации (50–80 мс), сопровождающуюся еще более продолжительной следовой гиперполяризацией (300–1000 мс).

Резюме

1. Нервы состоят как из немиелинизированных, так и из миелинизированных волокон.

2. Мембрана немиелинизированного нервного волокна напрямую контактирует с внешней средой. Обмен ионами между внутри- и внеклеточной средами может происходить в любой его точке.

3. У миелинизированных нервных волокон большая часть мембраны аксона покрыта жировой оболочкой как изолятором и лишь сравнительно небольшие участки мембраны, названные перехватами Ранвье, свободны от миелина. Эти волокна контактируют с внешней средой только в области перехватов Ранвье.

4. Миелин представляет собой упаковку листков специфических плазматических мембран, продуцируемых глиальными клетками, которые обертываются вокруг себя и аксона (в определенном смысле в виде архимедовой спирали).

5. Нервные волокна обладают кабельными свойствами за счет того, что протоплазма окружена поверхностной мембраной, изолирующей этот цилиндрический проводник от электролитов межклеточной жидкости. При внеклеточном отведении биопотенциалов от нервного ствола регистрируют не изменение потенциала на мембране, а падение напряжения на внеклеточном межэлектродном участке, вызванное протеканием локальных токов вдоль наружной поверхности аксонов от покоящихся участков к активному.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о механизме проведения потенциала действия по немиелинизированному волокну.

2. Каков механизм проведения потенциала действия по миелинизированному волокну?

3. Как осуществляется регистрация потенциалов нервного волокна?

4. Перечислите законы проведения возбуждения по нервному волокну и расскажите о каждом из них.

5. Что такое суммарный потенциал действия нервного волокна?

6. Дайте классификацию нервных волокон.



ПРОВЕДЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ

Из всех контактов клеток только щелевой контакт (gap junction), имеющий в области тесного сближения мембран двух соседних клеток межклеточную щель шириной 20—40 Å, интересен для физиологии с позиций межклеточного электрического взаимодействия. Он состоит из ряда гексагональных субъединиц — коннексонов — с расстоянием между ними 80—100 Å. Каждый коннексон состоит из шести коннексинов полипептидной природы, построенных так, что они создают канал, как бы окружая его. В главе рассматриваются эквивалентные электрические схемы щелевого контакта, его модель, принципы обнаружения, транспорт веществ через коннексоны и виды этого контакта в тканях.

18.1. КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ

Впервые ультраструктура межклеточных контактов была подробно изучена в 1963 г. М. Г. Фаркухаром (M. G. Farquhar) и Г. Е. Паленидом (G. E. Palade) на тонких срезах различных эпителиальных клеток. В апикальной области этих клеток были выделены три специализированные структуры.

1. В непосредственной близости к протоку располагается зона замыкания, или **плотный контакт** (tight junction). Эта зона характеризуется слиянием внешних листков мембран соседних клеток с образованием одиночной электронно-плотной полосы вдоль контакта и представляет собой сеть ветвящихся тонких гребней (см. электронную микрофотографию на рис. 1.10, *г*).

2. Непосредственно к плотному контакту примыкает зона слипания, или **промежуточный контакт** (intermediate junction). Эта зона характеризуется наличием межклеточной щели шириной 150—200 Å, заполненной гомогенным материалом низкой электронной плотности. Кроме того, для этой зоны характерен строгий параллелизм соседних клеточных мембран. В прилегающей к ней цитоплазме перпендикулярно контакту локализованы полосы плотного материала (см. электронную микрофотографию на рис. 1.10, *г*).

3. **Десмосома** (desmosome) — локальное дискообразное электронно-плотное образование, располагающееся параллельно внутреннему листку каждой клеточной мембраны. Межклеточная щель составляет около 240 Å. От каждой десмосомы внутрь цитоплазмы расходятся пучки фибрилл (см. электронную микрофотографию на рис. 1.10, *г*).

Позднее в некоторых тканях беспозвоночных был обнаружен еще один тип клеточного контакта.

4. **Септированный контакт** (septate junction), в котором межклеточное пространство шириной в 150—170 Å пересекается перегородками (**септами**) толщиной 40—50 Å, связывающими внешние поверхности соседних клеток.

Наконец, введение в практику электронной микроскопии методов обработки материала солями тяжелых металлов позволило идентифицировать еще один тип контактов.

5. **Щелевой контакт** (gap junction), имеющий в области тесного сближения мембран двух соседних клеток межклеточную щель шириной 20—40 Å. Именно этот тип контактов клеток представляет значительный интерес для физиологии с позиций межклеточного взаимодействия и будет детально обсуждаться ниже.

На рис. 18.1 схематично представлена клетка с основными известными типами контактных структур.

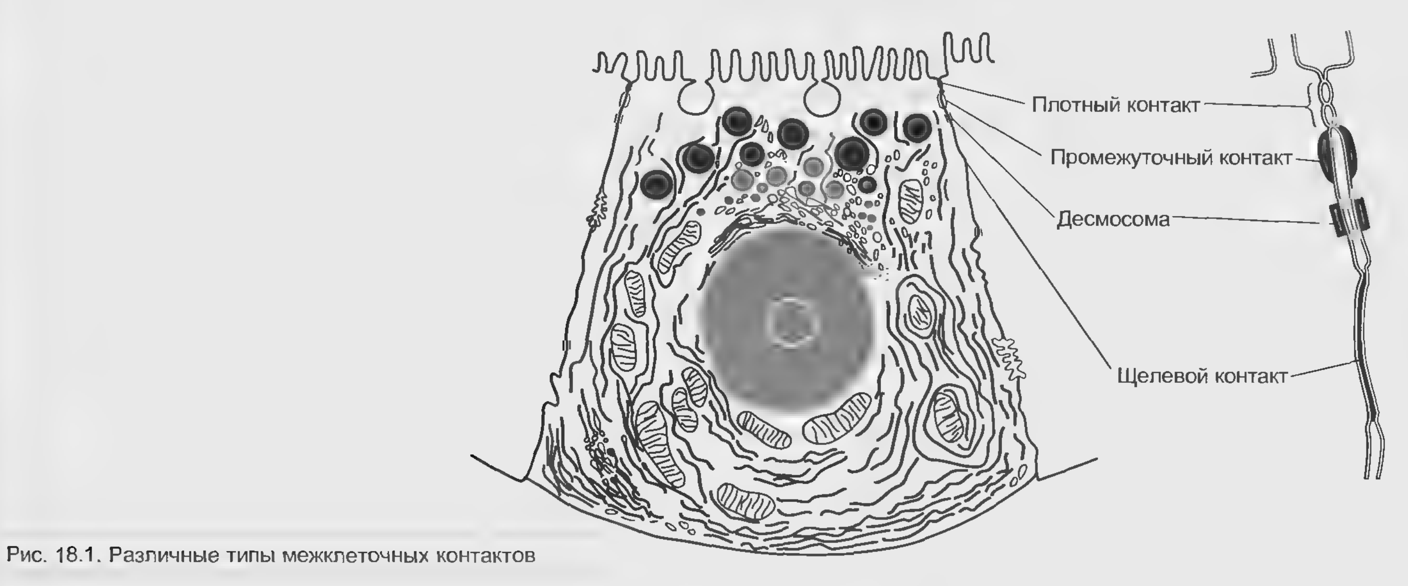


Рис. 18.1. Различные типы межклеточных контактов

18.2. ЩЕЛЕВОЙ КОНТАКТ

Щелевой контакт, или gap junction, – наиболее распространенный тип контактов между клетками практически всех тканей животных, присутствующий между клетками как электровозбудимых, так и электроневозбудимых тканей. В бислое мембран обеих клеток, образующих щелевой контакт, белковая часть представлена цилиндрическими структурами, распространяющимися по всей ширине щели и пронизывающими насквозь оба бислоя. Эти структуры представляют собой заполненные водой каналы, они являются ключом для осуществления физиологических функций щелевого контакта.

18.2.1. Структура щелевого контакта и его физиологические свойства

Модель части мембран двух клеток, имеющих щелевой контакт, представлена на рис. 18.2, *а*. Щелевой контакт состоит из ряда гексагональных субъединиц – **коннексонов** – с расстоянием между ними 80 – 100 Å. Каждый коннексон состоит из **шести коннексинов** полипептидной природы, построенных так, что они создают канал, как бы окружая его. Проходя через бислои мембран каждой из двух соседних клеток, коннексоны выходят в межклеточную щель, где соединяются друг с другом и образуют контактную структуру в виде водного канала между цитоплазмой двух соседних клеток. В результате того, что одиночные коннексины каждого коннексона могут изгибаться относительно друг друга, центральный канал коннексона открывается или закрывается. На рис. 18.2, *б* представлена модель открытого (слева) и закрытого (справа) канала щелевого контакта. Из рисунка видно, что такой механизм регуляции просвета канала напоминает работу диафрагмы. Радиальное смещение (около 6 А) каждого коннексина соответствует изменению наклона субъединицы по отношению к продольной оси коннексона только на 5°. Эти каналы позволяют осуществлять обмен между клетками ионами и водорастворимыми с молекулами молекулярным весом до 1200 – 1500 Да. Это свидетельствует о возможности метаболической кооперации между клетками, ког-

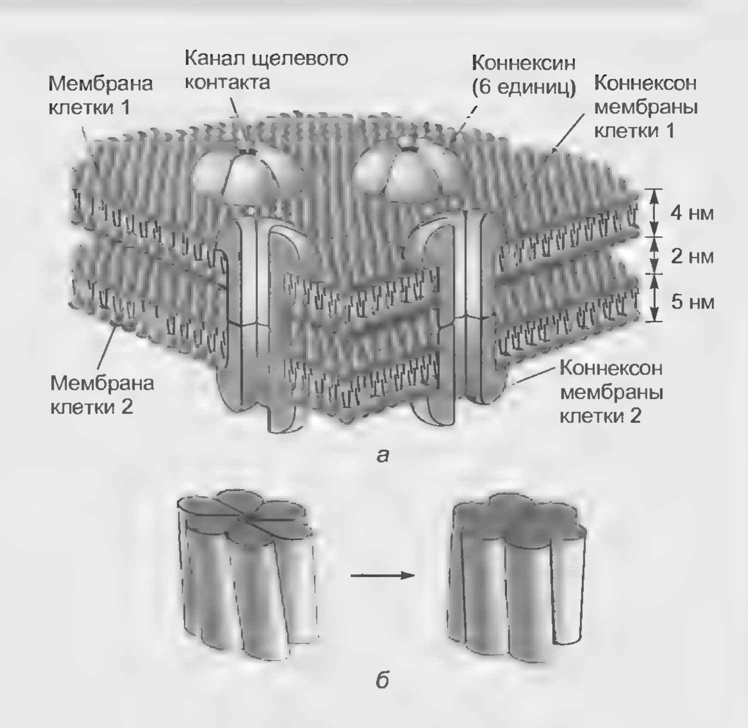


Рис. 18.2. (*а*) Модель структуры щелевого контакта, включающая липидный бислой двух соседних клеток, содержащий коннексоны, каждый из которых построен из шести коннексинов. (*б*) Модель открытого и закрытого каналов коннексонов (открытый канал обозначен красным цветом) (с изменениями и дополнениями по Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. Sinauer Associates Inc., 1992)

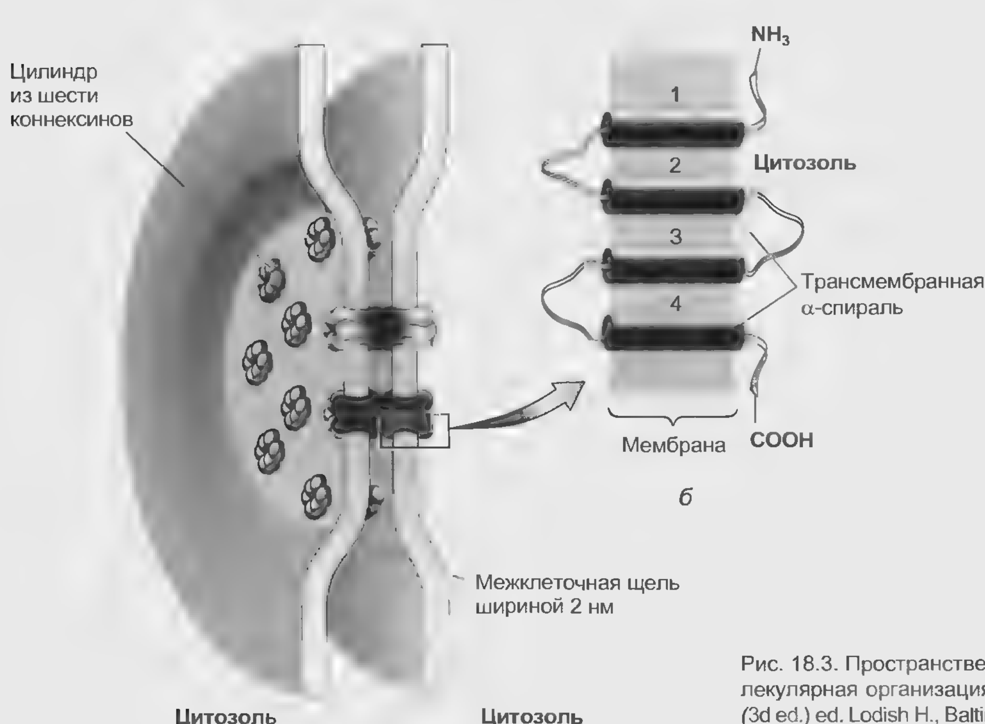


Рис. 18.3. Пространственная модель щелевого контакта (*а*) и молекулярная организация коннексина (*б*) (по *Molecular cell biology* (3d ed.) ed. Lodish H., Baltimore D., Berk A., Zipursky S. L., Matsudaira P., Darnell J. Freeman and Company, N.Y., 1995)

да одна клетка может передавать другой вещества, которые эта последняя не синтезирует. Например, АМФ, АДФ или АТФ могут проходить через щелевой контакт. Далее, через него может осуществляться переход из клетки в клетку цАМФ, который играет роль внутриклеточного вторичного мессенджера. Эти каналы являются основой и для электротонического взаимодействия между клетками. Центральный канал коннексона может закрываться в результате увеличения концентрации внутриклеточного Ca^{2+} или H^+ в одной из клеток или в ответ на деполяризацию одной или обеих клеток.

В целом, щелевые контакты обладают следующими свойствами и функциями:

1) это структуры, ответственные за эффективную диффузионную связь между клетками;

2) через них могут проникать гидрофильные соединения, которые не способны проникать через другие участки поверхностных мембран;

3) диффузионные каналы между двумя клетками изолированы от остальной межклеточной среды;

4) проницаемость контактирующих мембран в области щелевых контактов резко падает при увеличении концентрации свободного внутриклеточного кальция, закисления или деполяризации любой из клеток;

5) диффузионные каналы из клетки в клетку способны формироваться в течение десятков секунд или минут при тесном сближении мембран двух соседних клеток.

Пространственная модель щелевого контакта и молекулярная организация коннексина представлены на рис. 18.3.

18.2.2. Электрические модели контактов клеток

Для анализа факторов, определяющих условия передачи возбуждения от клетки к клетке, необходимо рассматривать эквивалентную электрическую схему области контакта, учитывающую все его основные элементы, влияющие на передачу электрического сигнала через эту область. Использование эквивалентных электрических схем позволяет на основании экспериментальных данных количественно оценивать значение того или иного элемента схемы. Контактам разной морфологической структуры соответствуют разные эквивалентные электрические схемы.

Для сравнения рассмотрим два типа клеточных контактов — плотный контакт, клеточный контакт с узкой межклеточной щелью без коннексонов, эквивалентная электрическая схема которого представлена на рис. 18.4, и щелевой контакт, эквивалентная электрическая схема которого представлена на рис. 18.5. Последняя модель рассматривается при условии, что сопротивление утечки стремится к бесконечности. Кроме того, считается, что весь ток проходит из одной клетки в дру-

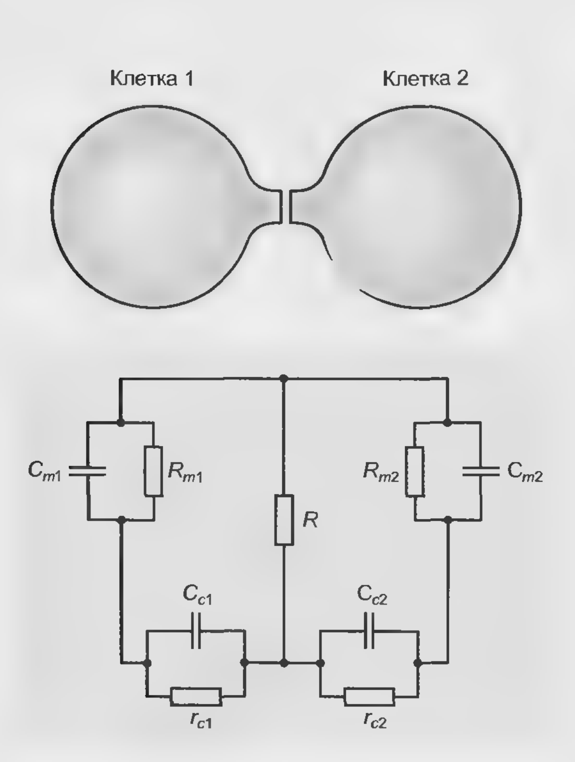


Рис. 18.4. Эквивалентная электрическая схема клеточного контакта с узкой межклеточной щелью (100—200 А) без коннексонов (R_{m1} и R_{m2} — сопротивления поверхностной мембраны клеток 1 и 2; C_{m1} и C_{m2} — емкости поверхностной мембраны клеток 1 и 2; R — сопротивление утечки через межклеточную щель; r_{c1} и r_{c2} — сопротивление двух контактных мембран; C_{c1} и C_{c2} — емкость двух контактных мембран)

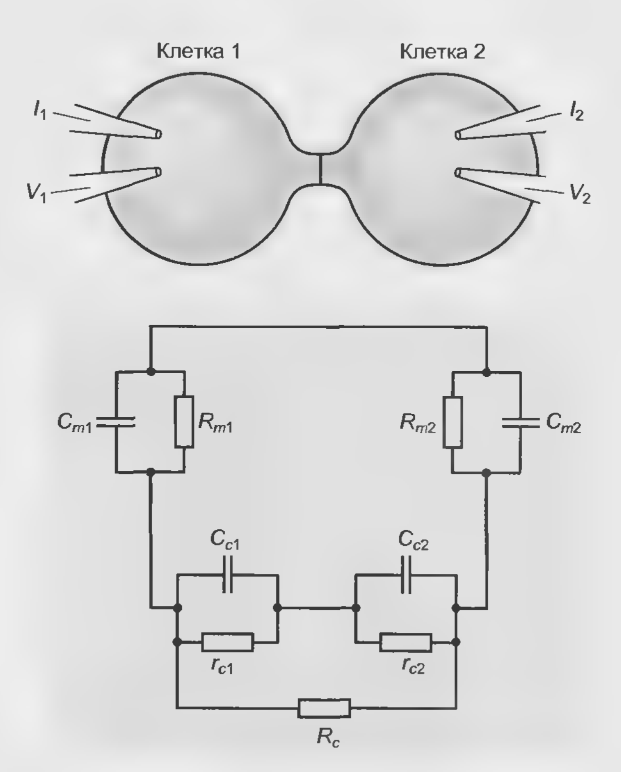


Рис. 18.5. Эквивалентная электрическая схема клеточного контакта с коннексонами (R_{m1} и R_{m2} — сопротивления поверхностной мембраны клеток 1 и 2; C_{m1} и C_{m2} — емкости поверхностной мембраны клеток 1 и 2; сопротивление утечки через межклеточную щель равно бесконечности; r_{c1} и r_{c2} — сопротивление контактных мембран; C_{c1} и C_{c2} — емкость двух контактных мембран; R_c — суммарное сопротивление всех коннексонов в щелевом контакте; I_1, I_2 — токи, стимулирующие клетки; V_1, V_2 — регистрируемые потенциалы

гую по каналам коннексонов, хорошо изолированных от окружающей среды. Эквивалентная электрическая схема в этом случае не содержит емкости. Сопротивление цитоплазмы и наружной среды принимается крайне малым. Такой подход, безусловно, представляется слишком упрощенным, но он приемлем для ряда объектов.

Если в каждую из клеток введены стимулирующие и регистрирующие микроэлектроды, то возможно определить входное сопротивление каждой клетки, обусловленное только свободными неконтактными мембранами, и сопротивление контактной мембраны. Для этого необходимо через оба стимулирующих микроэлектрода пропускать токи такой силы, чтобы потенциалы обеих клеток стали равны. При этом ток через контакт не идет, клетки «развязываются» и их входные сопротивления легко определяются:

$$R_{m1} = V/I_1;$$

$$R_{m2} = V/I_2.$$

Было введено понятие «коэффициент электрической связи», т.е. отношения

$$K_{1\to2} = V_2/V_1 = \frac{IR_{m2}}{IR_{m2}+IR_c} = \frac{1}{1+R_c/R_{m2}};$$

$$K_{2\to1} = V_1/V_2 = \frac{IR_{m1}}{IR_{m1}+IR_c} = \frac{1}{1+R_c/R_{m1}}.$$

Эти коэффициенты, вообще говоря, не равны друг другу и зависят от входных сопротивлений клеток. Действительно, если сопротивление контактной мембраны в этой модели стремится к нулю, то коэффициент передачи стремится к единице.

Из этих уравнений следует, что K зависит от величины входного сопротивления клетки. Например, изменения потенциала в большой клетке могут сильно сдвинуть потенциал в соседней маленькой клетке с высоким входным сопротивлением. Наоборот, эти же изменения потенциала в маленькой клетке незначительно сдвинут потенциал в большой. Такая зависимость эффектов от клеточных размеров получила название «геометрическое выпрямление». Входное сопротивление клеток зависит не только от их величины, но и от удельного сопротивления их мембраны, поэтому всякое изменение сопротивления одной из клеток меняет электрическую связь между ними и притом несимметрично.

18.2.3. Принципы выявления щелевого контакта

Существуют два принципа, лежащие в основе выявления щелевого контакта.

1. Электрический способ, когда сравниваются электротонические потенциалы в клетке, через которую вво-

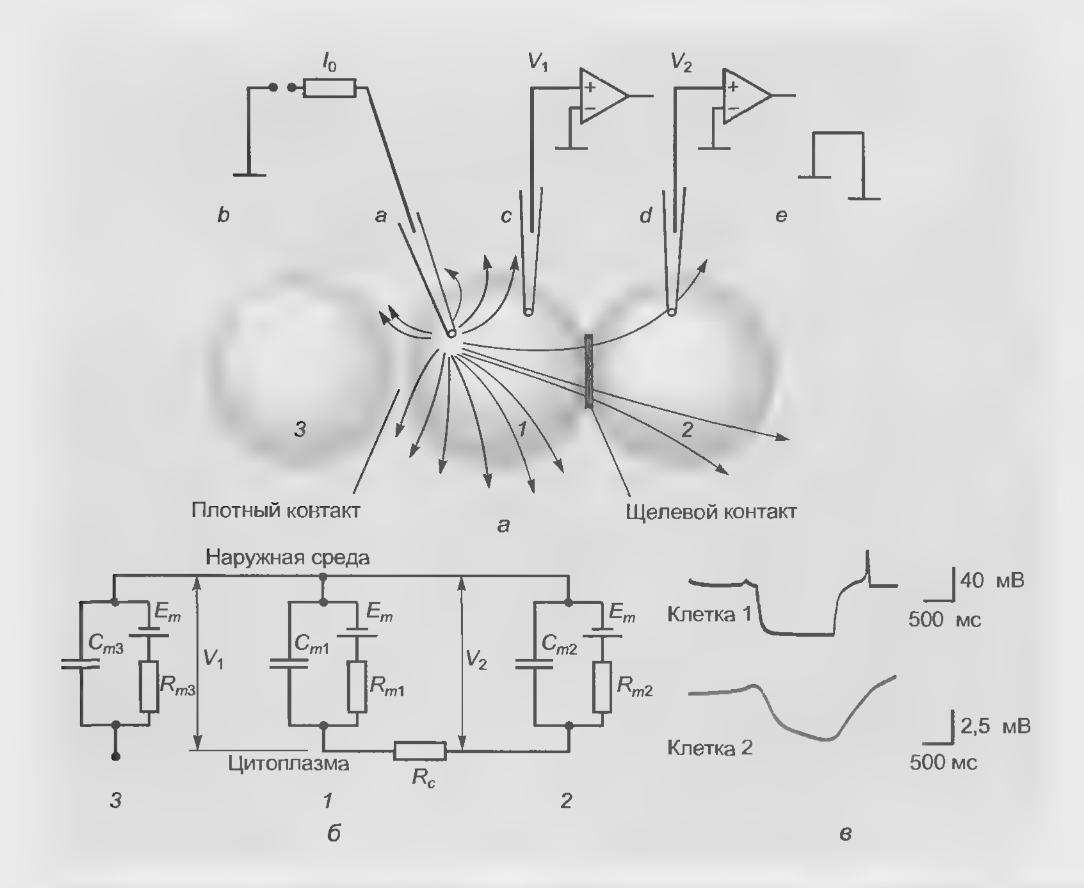


Рис. 18.6. (*а*) Электрофизиологический способ выявления наличия щелевого контакта и измерения коэффициента электротонической связи. Стрелки показывают направление электрического тока при пропускании через электроды a и b; *1, 2, 3* — соседние клетки; V_1 и V_2 — падение напряжения на клетках *1* и *2*. (*б*) Эквивалентная электрическая схема клетки, имеющей коннексоны с одной соседней и не имеющей коннексоны с другой (R_c — сопротивление щелевого контакта). (*в*) Искусственная внутриклеточная гиперполяризация мембраны клетки вызывает смещение мембранного потенциала в соседней клетке, связанной щелевым контактом

дится ток, и в соседней клетке, куда он распространяется, что определяет коэффициент электрической связи (рис. 18.6).

2. Метод метки, когда внутриклеточно вводится меченое вещество (в большинстве случаев флуоресцирующий краситель), для которого наружная мембрана непроницаема, и выявляется возможность его перетекания в соседние клетки.

3. В последние годы для выявления щелевого контакта широко используется электронная и конфокальная микроскопия с применением меченых антител к коннексинам.

18.2.4. Общие представления о роли щелевого контакта в проведении возбуждения в ткани

Мембрана электровозбудимых клеток является потенциалуправляемой, т.е. работа ионных каналов управляется потенциалом, а изменение потенциала зависит от тока, поступающего, например, через щелевой контакт от соседних клеток. При достижении потенциала порога электровозбудимые клетки генерируют потенциалы действия, которые, например, у нейронов распространяются по отросткам к другим нервным клеткам или эффекторным органам, у мышечных клеток запускают сокращение, а у возбудимых клеток желез управляют секрецией. Таким образом, функционирование возбудимых тканей связано с распределением потенциала и распространением тока в них. Временные и пространственные характеристики распределения потенциала и тока в тканях зависят от двух факторов: свойств электровозбудимых мембран клеток, образующих данную ткань, и геометрии ткани — как формы клеток, так и типа связей между клетками. Особенности распространения тока в цилиндрической клетке отличаются от особенностей распространения в сферической клетке. Ткань, в которой каждая клетка связана через щелевой контакт всего с одной соседней, будет отличаться от ткани, клетка которой связана с несколькими соседними. Анализ эквивалентной электрической схемы демонстрирует отличия, которые будут проявляться в электрических свойствах и функциональных особенностях ткани.

При небольших сдвигах мембранного потенциала от потенциала покоя проницаемость клеточной мембраны не меняется или меняется очень незначительно, так что ее сопротивление можно считать постоянным. Как обсуждалось ранее, электрические свойства, которые при этом выявляются, называют пассивными. Эти свойства имеют большое функциональное значение, так как именно они в значительной степени определяют условия возникновения возбуждения в клетке или ткани.

Рассмотрим пассивные электрические свойства сферической клетки и цилиндрического волокна, имеющие одинаковые свойства поверхностной мембраны. Уже такое сравнение достаточно четко выявляет роль геометрических факторов.

В клетках, форма которых близка к сферической, сопротивление цитоплазмы крайне мало по сравнению с сопротивлением мембраны самой клетки, а эквивалентная электрическая схема совпадает с эквивалентной схемой мембраны, т.е. представляет собой параллельно соединенные сопротивление и емкость. Мы рассмотрим здесь две пассивные электрические характеристики сферической клетки: входное сопротивление (R_{in}) и постоянную времени (τ). Входное сопротивление — отношение разности потенциалов на мембране, возникающей при пропускании через клетку постоянного тока, к величине этого тока. Для сферической клетки эта величина совпадает с сопротивлением всей ее поверхностной мембраны. При подаче прямоугольного импульса электрического тока между внутренней частью клетки и наружной средой потенциал на ее мембране лишь постепенно достигает установившегося значения, изменяясь по закону

$$V = IR_{in}(1 - e^{-t/\tau}),$$

где $\tau = R_{in}C$.

Этот вопрос детально анализировался при обсуждении механизма пассивного электротонического потенциала.

Обсудим функциональное значение R_{in}. Если на клетку действует синапс, а время его действия велико, так что можно пренебречь емкостью мембраны, то синаптический ток будет равен

$$I_s = E/(R_{in} + R_s),$$

где E — разность потенциала покоя и равновесного потенциала данного синапса; R_s — сопротивление синапса.

При действии одного или нескольких синапсов R_s много больше R_{in}, и, следовательно, синаптический ток $I_s = E/R_s$. Сдвиг потенциала на мембране клетки, создаваемый этим током, равен $V_s = I_sR_{in} = ER_{in}/R_s$. Следовательно, V_s прямо пропорционально R_{in}. Таким образом, если клетка имеет большие размеры и, соответственно, маленькое R_{in}, то такой же синапс незначительно изменяет ее потенциал, в то время как маленькую клетку он может возбудить. Следовательно, R_{in} влияет на эффективность действия синапса на клетку, определяя возможность возникновения возбуждения.

Рассмотрим теперь функциональное значение постоянной времени клетки. Обсудим только один из аспектов. Обычно для возбуждения даже маленькой клетки недостаточно активации всего одного синапса. Однако после прекращения работы синапса созданный им на мембране потенциал не спадает мгновенно. Его спад идет экспоненциально с постоянной времени τ. Другими словами, емкость клеточной мембраны постепенно разряжается через ее сопротивление. Если теперь тот же синапс будет активирован вторично, то создаваемый им сдвиг потенциала будет суммироваться с тем остаточным сдвигом, который сохранился от первой активации синапса. Такой процесс называют **временной суммацией**. Ясно, что процесс временной суммации будет проходить тем эффективнее, чем боль-

ше будет постоянная времени мембраны. Таким образом, величина τ, в частности, определяет способность клетки к временной суммации.

Рассмотрим теперь пассивные электрические свойства цилиндрического волокна. Нервные и мышечные волокна имеют кабельную структуру. При этом диаметр волокон (обычно порядка 10 мкм) мал по сравнению с длиной волокон, поэтому продольным сопротивлением цитоплазмы пренебрегать уже нельзя и это меняет электрическую схему и свойства волокон.

Входное сопротивление цилиндрических волокон

$$R_{in} = {}^1/_2\sqrt{R_m r}\,,$$

где R_m — удельное сопротивление мембраны волокна на единицу длины; r — удельное сопротивление цитоплазмы на единицу длины.

Следовательно, входное сопротивление волокна зависит не только от сопротивления мембраны, но и от сопротивления цитоплазмы. Кроме того, в цилиндрической клетке R_{in} зависит от R_m в меньшей степени, чем в сферической. Изменяется и закон нарастания потенциала во времени в ответ на прямоугольный импульс электрического тока. Потенциал в волокне нарастает и спадает более круто, чем в сферической клетке, и за время, равное постоянной времени мембраны, успевает достигнуть не 63, а 84 % конечной величины.

Кроме того, при рассмотрении цилиндрического волокна необходимо ввести новый параметр, определяющий пространственное распределение потенциала. Вся мембрана сферической клетки была эквипотенциальна. У волокна потенциал, созданный в некоторой точке, экспоненциально спадает по длине волокна по закону

$$V = V_0\, e^{-x/\lambda},$$

где x — расстояние от точки $x = 0$, где создан сдвиг потенциала; V_0 — потенциал в этой точке; λ — постоянная длины волокна, т. е. расстояние, на котором потенциал падает в е раз.

Постоянная длины зависит от параметров волокна

$$\lambda = \sqrt{R_m/r} = {}^1/_2\sqrt{dR_m/r},$$

где d — диаметр волокна.

Характер пространственного распределения потенциала в волокне меняет условия возникновения возбуждения. Если потенциал в сферической клетке достиг порогового уровня, то в ней возникает потенциал действия. У цилиндрического волокна достижения порогового уровня потенциала в некотором участке волокна еще недостаточно для его возбуждения, т. е. для возникновения распространяющегося импульса. В этом случае необходимо довести до порогового уровня участок достаточно большой длины. Если в волокне лишь небольшая область мембраны доведена до порогового уровня, в то время как в соседних участках потенциал, спадая по экспоненте, имеет подпороговое значение, то в волокне возникает так называемый локальный ответ, не переходящий в потенциал действия. Возникновение такого ответа объясняется тем, что небольшая область мембраны, готовая возбудиться, оказывается шунтированной соседними участками.

Таким образом, в волокне труднее вызвать возбуждение, пропуская ток в одной точке. Для возникновения распространяющегося потенциала действия необходимо довести размеры возбужденной области до критических, а отсюда следует, что вблизи электрода деполяризация, вызывающая распространяющийся потенциал действия, должна быть больше порогового потенциала мембраны, возбуждающейся в условиях однородной деполяризации.

18.2.5. Транспорт веществ через щелевой контакт

Одно из важнейших свойств щелевого контакта как транспортной системы состоит в том, что при его наличии между соседними клетками может осуществляться интенсивный диффузионный обмен гидрофильными соединениями с молекулярной массой до 1200 Да, минуя наружную среду. Через коннексоны щелевого контакта проходят неорганические ионы (Na^+, K^+, Cl^-, I^-, SO_4^{2-}), сахара (мальтоза, мальтотриоза, мальтотетроза, сахароза), аминокислоты (аспарагиновая, глутаминовая, гексоглицин), нуклеотиды (гипоксантин, аденин, уридин, тиогуанин). Заметим, что многие из перечисленных веществ не способны диффундировать через наружную мембрану клеток.

18.2.6. Электрический синапс

Принцип работы электрического синапса показан на рис. 18.7. Механизм передачи сигнала через электрический синапс аналогичен механизму распространения потенциала действия по нервному волокну. Этот механизм детально рассматривался в гл. 17. В нервном волокне потенциал действия возникает за счет разности потенциалов между возбужденной и невозбужденной областями. Это вызывает открытие Na^+-каналов и генерацию импульса заново на каждом последующем участке волокна. В электрическом синапсе в результа-

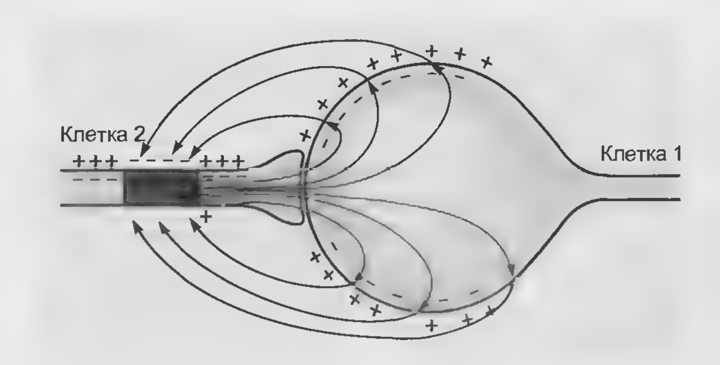


Рис. 18.7. Работа электрического синапса. Локальные круги тока, протекающего между деполяризованной и недеполяризованной областями, показаны стрелками

те разности потенциалов между возбужденным и невозбужденным участками возникают локальные токи, и потенциал из возбужденной терминали аксона распространяется в постсинаптическую клетку, пройдя через ее мембрану и замыкаясь снаружи. Это приводит к открытию Na^+-каналов в мембране постсинаптической клетки и возникновению там потенциала действия. Такой механизм работы требует низкого сопротивления пре- и постсинаптической мембран, что обеспечивается наличием коннексонов.

Основным методом выявления наличия электрического синапса между двумя клетками служит метод с использованием микроэлектродной техники. При введении в каждую из двух клеток пары микроэлектродов, один из которых стимулирующий, а второй регистрирующий, внутриклеточные потенциалы (или в режиме current clamp по одному микроэлектроду, каждый из которых выполняет функцию стимулирующего и регистрирующего одновременно) на одну из клеток подаются импульсы электрического тока, а в другой регистрируется смещение мембранного потенциала, и наоборот (рис. 18.8).

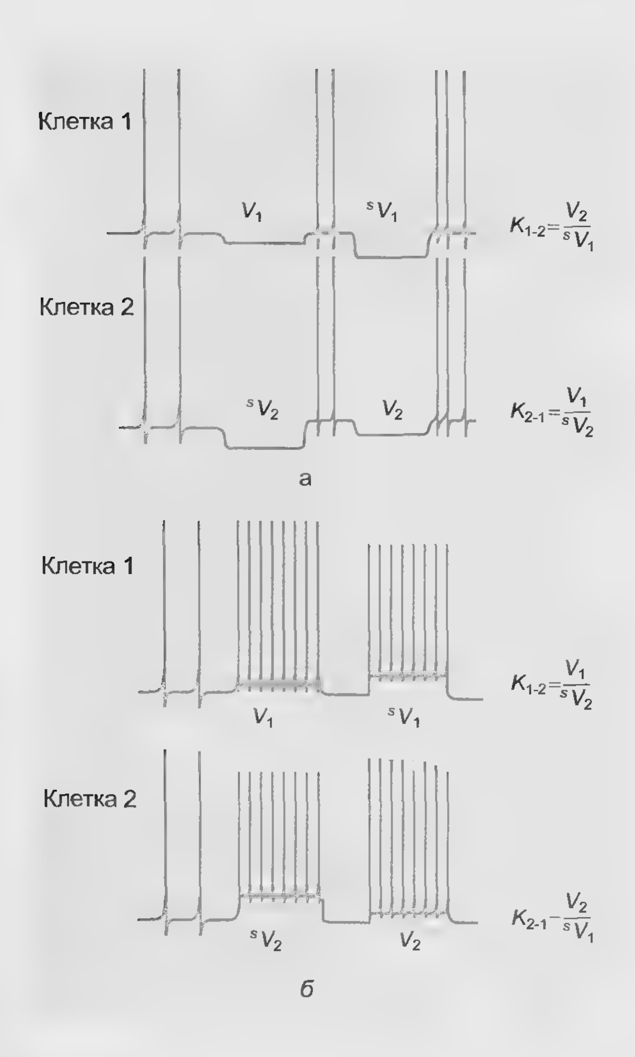


Рис. 18.8. Двустороннее электрическое взаимодействие двух нейронов. (*а*) Гиперполяризация клетки 2 ($^sV_2$) вызывает смещение мембранного потенциала клетки 1 (V_1), и наоборот. гиперполяризация клетки 1 ($^sV_1$) вызывает смещение мембранного потенциала клетки 2 (V_2). (*б*) Деполяризация клетки 2 ($^sV_2$) вызывает смещенив мембранного потенциала клетки 1 (V_1), и наоборот, деполяризация клетки 1 ($^sV_1$) вызывает смещение мембранного потенциала клетки 2 (V_2)

Основные функции электрических синапсов сводятся к следующим.

1. Быстродействие, что позволяет обеспечивать быстрые реакции организма. Например, гигантские нейроны нервных ганглиев пиявок обеспечивают быстрые сокращения продольной мускулатуры через нейронные цепи, связанные посредством электрических синапсов.

2. Синхронизация работы нейронов. В этом случае электрическая связь клеток обеспечивает их синхронную работу. Наиболее известные системы таких пар нейронов обеспечивают одновременную работу органов двух сторон тела, например, синхронное сокращение продольных мышечных волокон у пиявки.

3. Возникновение импульсных разрядов в группе электрически связанных клеток. Например, у тритонии 30 нейронов связанных электрическими синапсами, запускают реакцию убегания. При возбуждении любого их этих нейронов сразу же включаются все, что обеспечивает полноценность реакции животного.

4. Выпрямление сигнала, что обеспечивает его передачу только в одном направлении. Это хорошо продемонстрировано в мотонейронах пиявок. Односторонняя передача сигнала необходима, чтобы этот сигнал не попал в другую систему с электрической передачей.

18.2.7. Роль щелевого контакта в сердце

В сердечной ткани передача сигнала от клетки к клетке осуществляется только электротонически через щелевые контакты, названные применительно к ткани сердца нексусами. Поскольку это весьма старый термин, не отражающий существа передачи электрического сигнала, мы не будем его использовать, а вводим только для снятия естественных вопросов в случае чтения той или иной литературы, посвященной миокардиальной ткани.

В сердце электрическая связь существует для клеток всех его отделов, в том числе между клетками с разной дифференцировкой, например между волокнами Пуркинье и клетками рабочего миокарда. Хотя сердце и состоит из отдельных клеток, в электрическом отношении это функциональный синцитий. Поскольку щелевые контакты между клетками обладают низким сопротивлением относительно мембраны контактирующих клеток, возбужденная клетка может передавать сигнал невозбужденной, в результате чего последняя возбуждается.

Нарушение щелевого контакта между клетками будет ухудшать условия для распространения возбуждения, что может привести к возникновению частичных или полных блоков проведения на отдельных участках ткани и возникновению различных патологических режимов работы сердца. Однако при повреждении или гибели миокардиальных клеток блокируется проводимость коннексонов между нормальной и поврежденной клетками. Это явление способствует резкой локализации повреждения и увеличивает жизнеспособность сердца.

Резюме

1. Впервые ультраструктура межклеточных контактов была изучена на тонких срезах эпителиальных клеток. В апикальной области были выделены три специализированные структуры: плотный контакт (tight junction), расположенный вблизи к протоку, промежуточный контакт (intermediate junction), примыкающий к плотному контакту, десмосома (desmosome) локальное дискообразное электронно-плотное образование, располагающееся параллельно внутреннему листку каждой клеточной мембраны, и щелевой контакт (gap junction) в области тесного сближения мембран двух соседних клеток.

2. В тканях беспозвоночных был обнаружен септированный контакт (septate junction), в котором межклеточное пространство пересекается перегородками (септами), связывающими внешние поверхности соседних клеток.

3. Предметом изучения физиологов является щелевой контакт, или gap junction, как наиболее распространенный тип контактов между клетками практически всех тканей животных, присутствующий между клетками как возбудимых, так и невозбудимых тканей.

4. Щелевой контакт состоит из ряда гексагональных субъединиц – коннексонов – с расстоянием между ними 80–100 Å. Каждый коннексон состоит из шести коннексинов полипептидной природы, построенных так, что создают канал, как бы окружая его. Проходя через бислои мембран каждой из двух соседних клеток, коннексоны выходят в межклеточную щель, где соединяются друг с другом и образуют контактную структуру в виде водного канала между цитоплазмой двух соседних клеток.

5. Через щелевой контакт проводится возбуждение между соседними клетками.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о структуре щелевого контакта и его физиологических свойствах.

2. Приведите примеры электрических моделей контактов клеток.

3. Назовите принципы выявления щелевых контактов.

4. Какова роль щелевого контакта в проведении возбуждения в ткани?

5. Расскажите о транспорте веществ через щелевой контакт.

6. На примере электрического синапса дайте характеристику механизму проведения возбуждения через щелевой контакт в нервной системе.

7. На примере электрического взаимодействия двух кардиомиоцитов дайте характеристику механизму проведения возбуждения через щелевой контакт в сердце.



RAINER KLINKE

Раздел III

ПРОВЕДЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ



ГЛАВА 19 ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ СИНАПСОВ

Значение механизмов функционирования клеток становится понятным при выяснении процессов их взаимодействия, необходимых для обмена информацией. Обмен информацией происходит с помощью нервной системы и в ней самой. Места контактов между нервными клетками (синапсы) играют большую роль при переносе информации. Информация в виде серии потенциалов действия поступает от первого (пресинаптического) нейрона на второй (постсинаптический). Это возможно непосредственно путем формирования локального тока между соседними клетками либо, что гораздо чаще, опосредованно путем химических веществ — переносчиков.

В разд. II изложены основные принципы работы клеток и показано, как важны их функции для успешной работы всего организма. Однако чтобы организм мог функционировать как единое целое, между его клетками должна осуществляться взаимосвязь — перенос разнообразных химических веществ и информации. В передаче информации участвуют, например, гормоны, доставляемые к клеткам кровью. Но, прежде всего, передача информации осуществляется в нервной системе в виде нервных импульсов. Так, органы чувств получают информацию из окружающего мира, например, в форме звука, света, запаха, и передают ее дальше по соответствующим нервам в мозг. Центральная нервная система, со своей стороны, должна переработать эту информацию и в качестве результата вновь выдать некую информацию на периферию, что образно можно представить в виде определенных приказов на периферические эффекторные органы, такие, например, как мышцы, железы, органы чувств. Это и будет ответом на внешние раздражения.

Проведение информации, например, от рецепторов органа слуха к мозгу включает и ее переработку в ЦНС. Для этого миллионы нервных клеток должны взаимодействовать между собой. Только на основе этой переработки получаемой информации возможно формирование конечного ответа, например, направленные действия или прекращения этих действий, бегство или наступление. Эти два примера свидетельствуют о том, что переработка информации в ЦНС может привести к реакциям, включающим или процессы возбуждения, или процессы торможения. В передаче информации и формировании ответной реакции ЦНС принимают участие и контактные зоны между нервными клетками — синапсы (см. далее). Помимо синаптических контактов между интернейронами в ЦНС эти процессы осуществляются синаптическими контактами, лежащими на пути передачи эфферентной информации, синапсами между аксоном и исполнительным нейроном и вне пределов ЦНС (на периферии) между исполнительным нейроном и эффекторным органом. Понятие «синапс» ввел в 1897 г. английский физиолог Ф. Шеррингтон (F. Cherrington). Синапс между аксоном мотонейрона и волокном скелетной мышцы называется мионевральным синапсом.

Было показано, что при возбуждении нейрон генерирует потенциал действия. Серии потенциалов действия — это носители информации. Задачей синапса является передача этих сигналов от одного нейрона на другой или на эффекторные клетки. Как правило, результатом перекодировки является возникновение потенциалов действия, которые при этом могут подавляться под влиянием других синаптических контактов. В конечном итоге синаптическое проведение вновь приводит к электрическим явлениям. Здесь есть две возможности. Быстрая передача сигналов осуществляется **электрическими синапсами**, более медленная — **химическими**, в которых химическое вещество — переносчик берет на себя роль передачи сигнала. Однако и в этом случае имеются две принципиальные возможности. В одном случае химическое вещество — переносчик может вызвать непосредственно электрические явления на мембране соседней клетки, при этом эффект оказывается относительно быстрым. В других случаях это вещество вызывает только цепь дальнейших химических процессов, которые, со своей стороны, ведут к электрическим явлениям на мембране последующего нейрона, что связано с большими временными затратами. Обычно принята следующая терминология. Если клетка, от которой осуществляется направленное проведение информации, располагается перед синапсом, то она **пресинаптическая**. Клетка, лежащая после синапса, называется **постсинаптической**.

Резюме

1. Синапс представляет собой место контакта двух клеток. Информация в виде потенциалов действия поступает от первой клетки, называемой пресинаптической, ко второй, называемой постсинаптической.

2. Сигнал через синапс передается электрическим путем посредством возникновения локальных токов между двумя клетками (электрические синапсы), химическим путем, при котором электрический сигнал передается опосредованно при помощи трансмиттера (химические синапсы), и при помощи этих обоих механизмов одновременно (смешанные синапсы).

Вопросы для повторения

1. Кто и когда ввел понятие синапс? Дайте характеристику этой структуре. Какова функция синапсов?

2. Назовите типы синапсов и определите различия в механизме переноса информации через каждый тип.

20
ГЛАВА

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

У электрических синапсов в определенных участках мембраны между двумя контактирующими клетками есть открытые поры, которые построены из белковых комплексов (коннексонов). Если между обеими клетками возникает разность потенциалов, они позволяют течь ионному току.

У электрического синапса клеточные мембраны соседних нейронов тесно прилегают друг к другу, так что между ними остается только очень узкая щель шириной 2 нм. В зоне сближения мембран, называемой щелевым контактом (gap junction), в каждой из них имеются специфические белковые комплексы. Они состоят из шести субъединиц (коннексинов) и располагаются в таком порядке, что в их центре образуется пора, заполненная водой, которая проходит через бислой клеточной мембраны. Эти протеиновые комплексы, названные коннексонами, располагаются напротив друг друга так, что поры одной клетки образуют с порами другой клетки открытые связи, т. е. возникают «каналы» (рис. 20.1). Щелевые контакты образуются очень часто, особенно в эмбриональной стадии, и служат для внутриклеточного обмена ионов и низкомолекулярных соединений. У взрослого организма их количество уменьшается. Тем не менее много возбудимых и невозбудимых клеток взрослого организма имеют щелевые контакты, например, сердечная мышца, гладкая мускулатура, а также эпителиальные клетки и клетки глии, амакринные клетки сетчатки глаза.

Если одна из клеток, связанная с другой посредством щелевого контакта, деполяризуется пришедшим потенциалом действия, возникает разность потенциалов между деполяризованной (пресинаптической) и недеполяризованной (постсинаптической) клеткой. Наличие коннексонов дает возможность положительным ионам двигаться по градиенту разности потенциалов в постсинаптическую клетку (или анионам в обратном направлении) (рис. 20.2). Если в этом случае суммарная деполяризация постсинаптической клетки достигнет пороговой величины, то также возникнет потенциал действия. Описанные ионные токи возникают практически без временно́й задержки. Время проведения через электрический синапс (временна́я задержка) составляет 10^{-5} с, поэтому даже большое число клеток, связанных между собой посредством щелевого контакта, могут быть надежно синхронизированы при взаимодействии друг с другом. Процесс похож на распространение возбуждения в немиелинизированном нервном волокне. Поскольку коннексоны проводят электрический ток в обоих направлениях, проведение возбуждения в электрическом синапсе также может происходить в обоих направлениях в противоположность химическим синапсам. Там перенос возбуждения возможен только в одном направлении. В большинстве клеток проницаемость коннексонов может регулироваться ионами Ca^{2+} или посредством мембранного потенциала, что делает возможным прекращение электрической передачи.



Рис. 20.1. Электрический синапс с одним щелевым контактом. Протеиновые комплексы (коннексоны) образуют каналы, которые связывают цитоплазму соседних клеток и при помощи которых возможен обмен низкомолекулярных веществ, прежде всего ионов

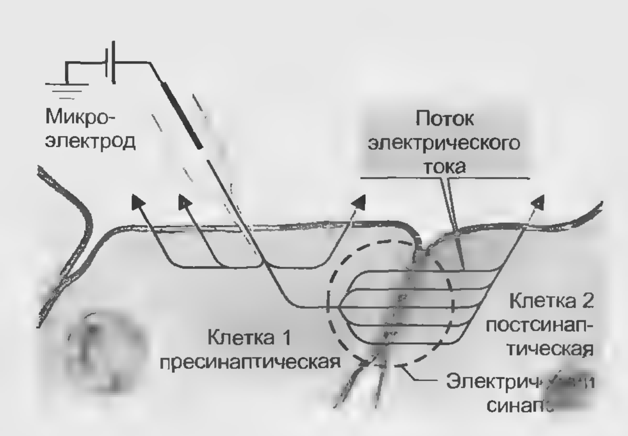


Рис. 20.2. При подаче тока через микроэлектрод в клетку с электрическим синапсом ток из пресинаптической клетки 1 течет через коннексоны в соседнюю постсинаптическую клетку 2. Подобным же образом через коннексоны возбуждение от одной клетки (пресинаптической) передается к другой (постсинаптической)

Хотя электрические синапсы осуществляют очень простой перенос возбуждения, они имеют, очевидно, большие дефекты из-за стереотипа их действия. Так, с одной клеткой могут быть непосредственно связаны лишь немногие другие клетки. Прямой перенос возбуждения на отдаленные клетки невозможен. Соединенные электрическими синапсами пре- и постсинаптические клетки всегда находятся в одинаковом состоянии возбуждения. Возникновение торможения невозможно. Из-за этих недостатков мозг младенца, в котором электрические синапсы присутствуют в большом количестве, является исключением. У взрослого организма электрические синапсы можно найти в сетчатке глаза, стволе мозга, вестибулярных корешках или нижней оливе.

Подобный, но уже патологический механизм проведения возбуждения возникает при заболеваниях, связанных с дегенерацией границы аксонов. Хотя щелевые контакты не возникают, из-за отсутствия изолирующего слоя (миелиновой оболочки) аксоны могут так тесно прилегать друг к другу, что между ними практически не существует экстрацеллюлярного пространства. Электрическое сопротивление мембран аксонов становится таким низким, что потенциалы с одного аксона могут «перепрыгнуть» на другой. Измененные таким образом патологические зоны называются **эфапсами**. «Перепрыгивание» возбуждения с одного аксона на другой ведет к появлению ложной информации, например, к возникновению чувства боли, хотя периферические болевые рецепторы не возбуждены.

Резюме

1. У электрического синапса клеточные мембраны соседних нейронов тесно прилегают друг к другу, образуя узкую щель шириной 2 нм. Зона этого сближения мембран называется щелевым контактом.

2. В каждой из двух прилегающих мембран находятся специфические белковые комплексы, состоящие из шести субъединиц и располагающиеся в таком порядке, что в их центре образуется пора, заполненная водой, которая проходит через бислой клеточной мембраны. Эти протеиновые комплексы называются коннексонами и состоят из коннексинов.

3. Через электрический синапс сигнал передается электрическим путем посредством возникновения локальных токов между двумя клетками.

Вопросы для повторения

1. Какие ткани взрослого организма сохраняют щелевые контакты?

2. Какая структура щелевых контактов дает возможность положительным ионам двигаться по градиенту разности потенциалов в постсинаптическую клетку, а анионам в обратном направлении?

3. Каково время проведения электрического сигнала через электрический синапс? Как называется этот параметр?

4. Что такое эфапсы? Какова их роль в патофизиологических процессах?



ГЛАВА

ХИМИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Потенциал мембраны одной клетки не является статическим состоянием, а основывается на энергетически зависимом динамическом равновесии. Это равновесие поддерживают входящий и выходящий ионные токи. Но если имеющиеся ионные каналы открываются или закрываются при помощи химических веществ, то изменяются равновесие токов и, тем самым, потенциал мембраны.

Химический синапс также передает электрический сигнал от пресинаптического на постсинаптический нейрон. Для этого ему нужны механизмы, изменяющие потенциал мембраны постсинаптической клетки. Так как потенциал покоя мембраны каждой клетки определяется равновесием между различными ионными токами, оно легко нарушается, если определенный вид ионов вдруг будет лучше диффундировать через клеточную мембрану вследствие своего электрохимического градиента. Если, например, мембрана клетки стала вдруг более проницаема для ионов Na^+, то они вследствие электрохимического градиента начинают входить в клетку. В результате потенциал мембраны становится позитивнее, т. е. происходит деполяризация мембраны клетки (Р. Гольдман, А. Л. Ходжкин, Б. Катц: уравнения). Как раз это и происходит на постсинаптической мембране синапса благодаря тому, что химические вещества — **переносчики (нейротрансмиттеры)** высвобождаются в пресинаптической области и открывают на постсинаптической мембране ионные каналы. Таким образом, изменение возможности проводимости определенных ионов через постсинаптическую мембрану является основой функции химических синапсов. Ион-

Таблица 21.1

Соединения, влияющие на различные процессы в холинэргических никотиновых и мускариновых синапсах

	Никотиновый синапс	Мускариновый синапс
Тип рецептора	N_1, N_2: Многие подтипы	$m_1 - m_2$
Эффектор	N_1 нервно-мышечные синапсы; N_2 преганглионарные в автономных ганглиях ЦНС	Постганглионарный пресимпатический в ЦНС Ауторецепторы
Синтез трансмиттера	Известны вещества, неспецифически тормозящие холинацетилтрансферазы Хемихолин тормозит обратный захват холина → Освобождение накопленного	
Освобождение трансмиттера		
Усиливает	β-бунгаротоксин (яд змеи)	Специфические вещества не известны
Ослабляет	ботулинический токсин, Mg^{2+}	Mg^{2+}
Связывание с постсинаптическим рецептором		
Агонисты (холиномиметики)	Никотин (N_1, N_2) N_1: сукцинилхолин, Декаметон } нервно-мышечный синапс: блок деполяризации	Мускарин Окситреморин Пилокарпин
Антагонисты		
конкурентные блокаторы	N_1: α-бунгаротоксин (яд змеи)	Атропин Скополамин
	N_1: d-тубокурарин, Галламин } нервно-мышечный синапс: миорелаксация	Пиренценин (M_1)
	N_2: Гексаметон — автономные ганглии	
неконкурентные блокаторы	Специфические вещества не известны	Хинидин (сердце)
Расщепление ACh	Тормозится при помощи ACh-эстеразы как эстеразы как эзерин, E605, зарин, такрин (в ЦНС)	

ные токи изменяют потенциал мембраны постсинаптической клетки, и эти изменения называют **постсинаптическими потенциалами**. Так как в формировании потенциала покоя мембраны участвуют многие ионы, равновесие может нарушаться посредством изменений проводимости различных ионов. Так, например, при дополнительном выходящем токе ионов K^+ или при входящем токе ионов Cl^- может увеличиваться потенциал покоя мембраны, это означает что она гиперполяризуется. Гиперполяризация мембраны — противоположность возбуждения, т.е. определенные химические процессы на постсинаптической мембране могут вызывать торможение нейрона. В этой возможности можно видеть существенное эволюционное преимущество химических синапсов.

Совершенно очевидно, что очень коротко представленные в этом разделе химические процессы могут быть модифицированы посредством других, опять-таки химических, веществ. Это происходит при помощи независимых соединений — **нейромодуляторов**.

Химические процессы в синапсе открывают широкие возможности для фармакологической регуляции и являются предметом многочисленных исследований с целью поиска эндогенных соединений, способных модифицировать в заданном направлении синаптическую передачу. И действительно, действие многих медикаментов основывается на влиянии на синаптическое проведение. Это относится не только к психотропным и наркотическим веществам. Многие другие, например, понижающие давление (гипотензивные) средства, также действуют опосредованно через синапсы. Кроме того, многие яды растительного и животного происхождения направленно воздействуют на химический синапс. Об этом будет сказано позже. Необходимо подчеркнуть, что нейротрансмиттеры, наряду с их прямыми задачами, изложенными ниже, имеют другое важное значение в передаче информации: во время нейроонтогенеза (зародышевого и раннего развития до года) они играют важнейшую роль при организации церебральных структур.

Так как большинство соединений с наркотическим действием влияет на функцию нейротрансмиттеров (табл. 21.1 и 21.2), то их употребление в том или ином виде женщиной во время беременности или грудного вскармливания имеет негативные последствия для нейроонтогенеза.

21.1. ОСВОБОЖДЕНИЕ ТРАНСМИТТЕРОВ

В пресинаптическом нервном окончании в синаптических везикулах аккумулируются трансмиттеры. Потенциал действия, достигая нервного окончания, деполяризует его мембрану. При этом, наряду с множеством произошедших изменений, возникает входящий ток ионов Ca^{2+}. Ионы Ca^{2+} вызывают процесс слияния везикул с пресинаптической мембраной. Тогда они открываются и выбрасывают свое содержимое в синаптическую щель.

Серия потенциалов действия «пробегает» вдоль аксона, достигает нервного окончания и деполяризует пресинаптическую зону (рис. 21.1). Во время этой деполяризации в нервном окончании возникает не только входящий ток Na^+, как это происходит в мембране по всей длине аксона. Мембрана окончания аксона имеет и потенциалуправляемые Ca^{2+}-каналы, через которые во время деполяризации, вызванной пришедшим потенциалом действия, ионы Ca^{2+} проникают в синаптическое окончание. Там исходно очень низкая в состоянии покоя концентрация Ca^{2+} (приблизительно 10^{-7} M) повышается на несколько порядков. Одновременно ионы Ca^{2+} дополнительно выходят из эндоплазматического ретикулума. В каждом случае требуется некоторое время (приблизительно 0,2 мс), прежде чем цитоплазматический уровень свободного Ca^{2+} достигнет необходимых действенных концентраций. В синаптическом окончании в зоне пресинаптической мембраны имеется большое число так называемых **синаптических пузырьков (везикул)** (рис. 21.2). Их мембраны, подобно клеточным, состоят из фосфолипидного бислоя и белков. Эти везикулы заполнены жидкостью, содержащей химическое вещество – трансмиттер, благодаря которому осуществляется синаптическая передача. Трансмиттер «переносит» возбуждение от пресинаптической мембраны на постсинаптическую. Функции трансмиттеров выполняют много различных веществ. Одним из них является ацетилхолин (см. формулы на рис. 21.8).

Для детального описания процесса синаптической передачи в химическом синапсе рассмотрим синапс, в котором в качестве трансмиттера из везикул выбрасывается ацетилхолин (ACh). Такой синапс называется холинергическим. Примером холинергического синапса является нервно-мышечный синапс. Изложенные механизмы аналогичны также для других синапсов и химических трансмиттеров.

Синаптические везикулы фиксируются большей частью на цитоскелете посредством протеина синапсина (synapsin), локализованного на цитоплазматической поверхности каждой везикулы, к протеину спектрину (spectrin), расположенному на волокнах F-актина цитоскелета, и образуют тем самым трансмиттерный резервуар. Меньшая часть везикул связана специфическими протеинами с внутренней стороной пресинаптической мембраны (см. рис. 21.1). Это взаимодействие осуществляется посредством белка мембраны везикулы синаптобревина (synaptobrevin) и белка пресинаптической мембраны синтаксина (syntaxin). Именно эти везикулы непосредственно поставляют трансмиттер для очередного выброса.

Если потенциал действия достиг пресинаптической области и в пресинаптическом окончании концентрация Ca^{2+} поднялась до необходимого уровня, то происходят два процесса. Во-первых, на уже связанных с пресинаптической мембраной везикулах, которые, по существу, лежат на ней, Ca^{2+} связывается с протеином, входящим в состав их мембраны, — синаптотагмином (synaptotagmin). Это приводит к тому, что мембрана

Таблица 21.2

Соединения, изменяющие функции переноса в различных типах синапсов

		Глутамат	Глицин	GABA	5-HT (серотонин)	Дофамин	Норадреналин, адреналин	Опиоидные пептиды
	Рецепторы	NMDA AMPA Каинат $MGluR_{1\text{-}5}$	GlyR	$GABA_A$ $GABA_B$ $GABA_C$	$5\text{-}HT_{1\text{-}7}$	$D_1 - D_2$	α_1, α_2, β_1, β_2	μ, δ, κ
Влияния на	Синтез трансмиттера	–	–	Аллилглицин тормозит GAD	–	α-Метил-DOPA	α-Метилметатирозин	–
Влияния на						→ фальшивый трансмиттер		
Влияния на	Накопление трансмиттера	–	–	–	Резерпин Освобождение накопленного при помощи торможения обратного захвата			–
Влияния на	Освобождение трансмиттера							
Влияния на	*Усиление*	–	–	–	–	Амфетамин		–
Влияния на	*Ослабление*	Mg^{2+}	Mg^{2+}	Mg^{2+}	Mg^{2+}, ЛСД	Mg^{2+}	Mg^{2+}	
Влияния на постсинаптический рецептор	Агонисты	NMDA AMPA Каинат AP4 (mGluR)	Таурин	$GABA_A$ Мусцимол Не прямо: Бензодиазепин Барбитураты $GABA_B$ Баклофен $GABA_C$ CACA	ЛСД, α-метил-5-HT	Бромокриптин	α_1: Фенилэфрин Дофамин α_2: Клонидин β_1: Добутамин } Изопрогеренол β_2: Салбутамол }	μ: морфин
Влияния на постсинаптический рецептор	Антагонисты							
Влияния на постсинаптический рецептор	*Конкурентные*	AP5 CNQX	Стрихнин	Бикукулин ($GABA_A$) Факлофен ($GABA_B$)	Ципрогентадин Метицергид ЛСД	Галоперидол	α_1: Празосин } Феноксибензамин α_2: Иогимбин } β_1: Атенолол } Пропранолол β_2: Бутоксамин }	Налоксон
Влияния на постсинаптический рецептор	*Неконкурентные*	Mg^{2+} Кинуреиновая кислота Кетамин (NMDA)	Пикротоксин	Пикротоксин ($GABA_A$, $GABA_C$)	–	–	–	
	Инактивация трансмиттера	–	–	Обратный захват тормозится при помощи 4-метил-GABA Аминооксиуксусная кислота тормозит GABA-трансаминазу	Обратный захват тормозится при помощи имипрамина, амитриптилина, флюоксетина (антидепрессанты)	Кокаин, имипрамин тормозят обратный захват Катехол-О-метилтрансфераза тормозит разрушение		Торможение энкифалиназы усиливает действие
					Моноаминоксидаза тормозит разрушение			

Примечание. – специфическое вещество отсутствует.

Рис. 21.1. Механизм освобождения трансмиттера из пресинаптического окончания. Потенциал действия, пришедший по аксону в пресинаптическую область, деполяризует мембрану. Открываются потенциалуправляемые Ca^{2+}-каналы. Повышенная концентрация интратерминального Ca^{2+} открывает везикулы («связанные»), лежащие на пресинаптической мембране клетки, что приводит к экзоцитозу их содержимого в синаптическую щель. С другой стороны при помощи активации протеинкиназы II фиксированные на цитоскелете везикулы отделяются и собираются на пресинаптическую мембрану клетки. Рисунок не может передать фактические отношения величин. Каналы для ионов кальция лежат в действительности в непосредственной близости от каналов везикул

везикулы раскрывается. Одновременно комплекс полипептида синаптофизина (synaptophysin) сливается с неидентифицированными протеинами пресинаптической мембраны. При этом возникает пора, через которую осуществляется регулируемый экзоцитоз, т. е. секреция трансмиттера в синаптическую щель, причем еще один протеин везикулы, rab3A, регулирует этот процесс (см. рис. 21.1; рис. 21.3). В одной везикуле сосредоточено примерно 6000 – 8000 молекул трансмиттера; это наименьшее количество трансмиттера, освобожденного в синаптическую щель, которое называется «один квант трансмиттера». В совокупности локальная концентра-

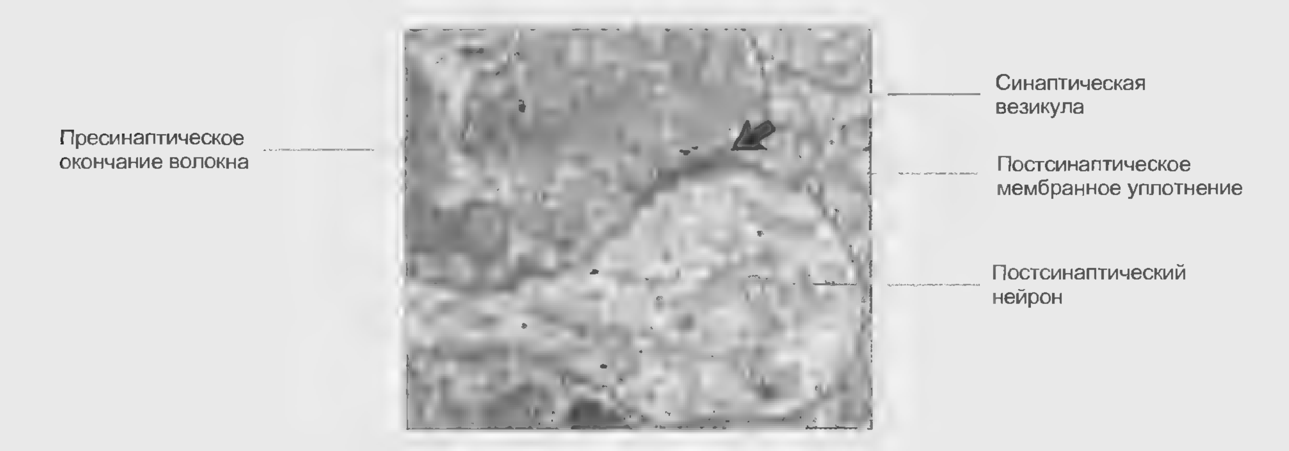


Рис. 21.2. Электронно-оптическая картинка синапса (стрелка) на срезе из гиппокампа. Пресинаптическое окончание похожих на мох волокон заполнено прозрачными синаптическими везикулами. Можно легко увидеть постсинаптическое утолщение мембраны. Увеличение приблизительно в 20 000 раз (снимок от Professor M. Frotscher, Freiburg)

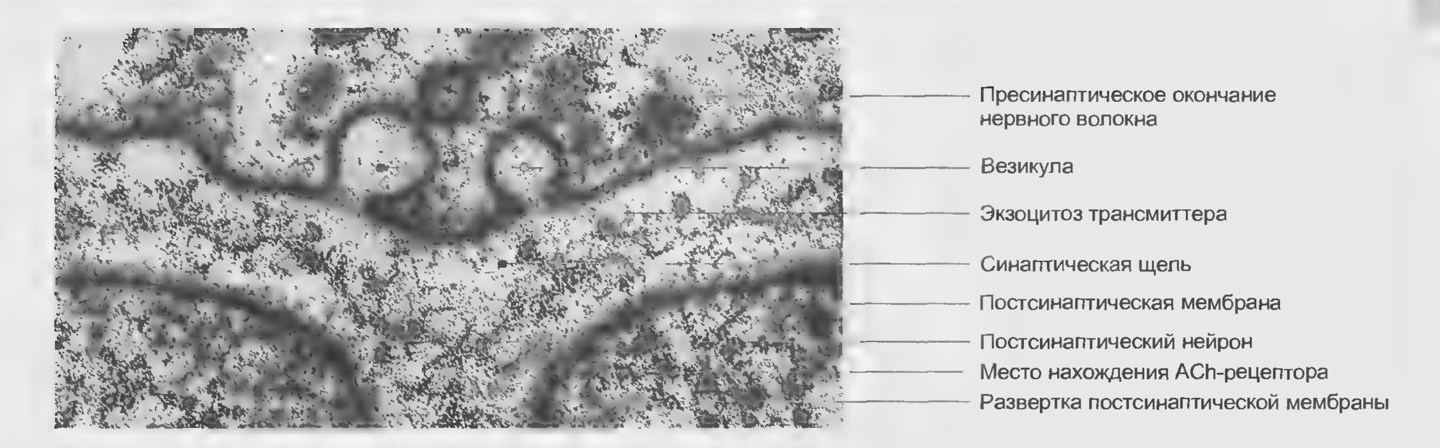


Рис. 21.3. Экзоцитоз синаптических везикул в синаптическую щель. Препарат был получен при помощи мгновенной заморозки нервной ткани в течение 1 мс после электрического раздражения. Увеличено приблизительно в 200 000 раз (снимок от Dr. J. E. Heuser, Washington University, St. Louis)

ция трансмиттера в синаптической щели после его освобождения относительно высока и находится в миллимолярном диапазоне.

Повышенный уровень ионов Ca^{2+} в пресинаптическом окончании активирует Ca^{2+}-кальмодулинзависимую протеинкиназу II. В пресинаптическом окончании этот фермент фосфорилирует синапсин. После этого нагруженные трансмиттером везикулы освобождаются от цитоскелета и перемещаются на пресинаптическую мембрану для осуществления дальнейшего цикла.

Таким образом, главную роль для процесса выброса трансмиттера по типу экзоцитоза играет не деполяризация окончания, а именно входящий ток ионов Ca^{2+}. Ионы Ca^{2+} служат при этом не для дополнительной деполяризации, а в качестве вещества-посредника (вторичного мессенджера), которое запускает механизм слияния везикул. Повышение концентрации экстрацеллюлярного Ca^{2+} повышает входящий ток ионов Ca^{2+} и, тем самым, увеличивает освобождение трансмиттера. Наоборот, искусственное повышение концентрации экстрацеллюлярного Mg^{2+} посредством замещения им ионов Ca^{2+} ведет к снижению входящего тока Ca^{2+} и, тем самым, уменьшению освобождения трансмиттера. Небольшие G-белки, вероятно, также участвуют в управлении везикулярным экзоцитозом. После прекращения пресинаптического потенциала действия ионы Ca^{2+} удаляются из пресинаптической области посредством активного ионного транспорта с участием Ca^{2+}-АТФазы и $3Na^{+}/Ca^{2+}$-обменника.

Мы познакомились с важным механизмом, с помощью которого в организме регулируется работа синапса, а именно — путем влияния на входящий ток ионов Ca^{2+} или изменения концентрации ионов Ca^{2+} в пресинаптическом окончании. Многоразовое сильное возбуждение пресинаптического нейрона ведет к минутному увеличению концентрации ионов Ca^{2+} и, тем самым, к повышенному освобождению трансмиттера. В данном случае мы встречаемся с простейшей формой памяти. Этот процесс называется **синаптическим** или **посттетаническим потенциированием** (после тетанического раздражения). При этом повышение уровня Ca^{2+} в пресинаптическом окончании очень эффективно. Экзоцитоз везикул повышается с концентрацией Ca^{2+}. Однако очевидно, что и другие механизмы участвуют в посттетаническом потенциировании.

Описанные механизмы повышают эффективность работы синапса. С другой стороны, входящим током ионов Ca^{2+} можно управлять также посредством влияния на Ca^{2+}-каналы. Они могут быть более или менее частыми, закрытыми или открытыми. Очевидна возможность фармакологического воздействия. Например, конотоксин (conotoxine) — яд улитки — блокирует каналы Ca^{2+}. Кроме того, ионы Mg^{2+}, вытесняя ионы Ca^{2+}, уменьшают освобождение трансмиттера. Опорожнение везикул также может блокироваться посредством ядов. Например, ботулинический токсин при мясном отравлении действует на пресинаптическую мембрану, препятствуя скоплению везикул на ней за счет уменьшения необходимого для этого процесса протеина. При подобном механизме уменьшается освобождение ACh. Подобным же образом влияет тетанустоксин (tetanustoxin), который в переднем роге спинного мозга прекращает торможение мотонейрона клеткой Реншоу, что приводит к судорогам.

Пресинаптические и постсинаптические мембраны разделены друг от друга щелью в 20 – 50 нм. В нее и выбрасываются молекулы трансмиттера. Они диффундируют к лежащей напротив постсинаптической мембране, и этот процесс занимает около 0,1 мс.

21.2. ДЕЙСТВИЕ ТРАНСМИТТЕРОВ

В постсинаптическую мембрану встроены протеины, которые образуют ионные каналы. В нормальном состоянии эти каналы открываются крайне редко, но если молекулы трансмиттера связывают протеины, то их конформация изменяется и ионные каналы открываются много чаще. Тогда определенные ионы могут дополнительно проходить через мембрану клетки.



Рис. 21.4. Трехмерная модель никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, плавающих в двойном липидном слое мембраны клетки. Протеин состоит из пяти субъединиц, из которых две идентичные имеют участки связывания с ацетилхолином. Если эти места заняты, открывается воронкообразный ионный канал

В постсинаптической мембране выделяют так называемую субсинаптическую зону (зону непосредственного контакта пресинаптической мембраны с мембраной постсинаптической клетки), которая иначе называется активной зоной синапсов, где находятся протеины, связывающиеся с молекулами трансмиттера (**рецепторы**). Обратите внимание, что существует два понятия, заложенных в термин «рецептор». В одном случае рецептором называются нервные окончания чувствительного нейрона или специализированные нервные клетки. В другом — это белковые структуры, встроенные в мембрану, которые имеют места связи для сигнальных молекул, например, гормоны, трансмиттеры и т. д. У холинергических синапсов есть два типа рецепторов — чувствительные к никотину (никотиновый ACh-рецептор) и к мускарину (мускариновый ACh-рецептор). На примере никотинового синапса рассмотрим ацетилхолиновую передачу с участием nACh-рецептора, который находится, например, в мионевральном синапсе. Рецепторный протеин для ACh состоит из пяти субъединиц, которые вместе образуют канал, пронизывающий клеточную мембрану (рис. 21.4). Каждый из таких каналов может находиться в двух состояниях — открытом или закрытом. В открытом состоянии каналы проницаемы для строго определенных ионов. Бо́льшую часть времени этот канал закрыт. Но если две молекулы ACh связываются с белком канала, то заряд внутри макромолекулы сдвигается и, как следствие, происходит аллостерическое изменение его формы. Центральный канал расширяется, его внутренний диаметр становится приблизи-

Рис. 21.5. Взаимодействие трансмиттерных молекул с их специфическими рецепторами. В правой части рисунка представлена постсинаптическая мембрана, имеющая никотиновый рецептор, ионный канал которого открывается сам при помощи лиганда; в левой части показана постсинаптическая мембрана, обладающая мускариновым рецептором В этом случае ионный канал открывается только при помощи каскада химических реакций

тельно равным 0,65 нм. Благодаря этому он становится проходимым для катионов Na^+ и K^+ (рис. 21.5). Однако для анионов канал непроходим из-за имеющихся на внутренних стенках зарядов.

Мы рассматриваем ионный канал, который при действии лиганда, т.е. благодаря связыванию с молекулой трансмиттера, открывается (каналы, управляемые лигандами). Подобные рецепторы называют также **ионотропными**. Рецепторы, в которых открытие ионного канала связано с подключением других химических процессов, называют **метаботропными**.

В нормальном состоянии рецепторы для трансмиттеров находятся только в области субсинаптической мембраны. Это относится также и к нервно-мышечному синапсу. Однако крайне небольшое количество ACh-рецепторов встречается и на поверхности мышечной клетки. Но если двигательный нерв, например, из-за ранения, разорван или сильно поврежден, то ACh-рецепторы образуются на всей поверхности мышечной клетки; мышца становится гиперчувствительна для ACh.

При возникновении потенциала действия на пресинаптическое окончание нервно-мышечного синапса попадает около 100 везикул, и после их опорожнения синаптическая щель заполняется значительным количеством молекул ACh. Потом большее количество ACh занимает место на рецепторах постсинаптической мембраны.

Однако во многих синапсах рецепторы для трансмиттера находятся не только в постсинаптической, но и в пресинаптической мембранах. Это так называемые **ауторецепторы** (см. рис. 21.5). При взаимодействии с ними трансмиттера его освобождение либо усиливается, либо прекращается в зависимости от типа синапса (положительная или отрицательная обратная связь). На ауторецепторы может оказывать влияние также входящий ток Ca^{2+} в пресинаптическом окончании.

21.2.1. Возбуждающий постсинаптический потенциал как результат трансмиттерной передачи

Открытие неспецифических каналов для катионов при взаимодействии ACh с ACh-рецептором приводит к сильному входящему току ионов Na^+ и более слабому выходящему току ионов K^+ на постсинаптической мембране. В конечном счете, в клетку течет больше положительных зарядов. Возникает локальная деполяризация мембраны, которая называется возбуждающим постсинаптическим потенциалом (ВПСП).

Взаимодействуя с рецептором, молекулы ACh открывают неспецифические ионные каналы в постсинаптической мембране клетки так, что повышается их способность к проводимости для одновалентных катионов. Какие катионы проходят через каналы, зависит от электрохимических градиентов (см. разд. IV). Равновесный потенциал для натрия равен +55 мВ, а потенциал мембраны постсинаптической клетки лежит в диапазоне от –60 до –80 мВ. Таким образом, существует сильная движущая сила для натрия, и его ионы устремляются внутрь клетки и деполяризуют ее мембрану (см. рис. 21.5, 21.7). С другой стороны, канал проходим и для ионов K^+, для которых сохраняется незначительный электрохимический градиент, направленный из внутриклеточной области к внеклеточной среде. Так как равновесный потенциал ионов K^+ равен примерно –90 мВ, через постсинаптическую мембрану проходят и они, тем самым слегка противодействуя деполяризации, обусловленной входящим током ионов Na^+. Работа данных каналов ведет к базовому входящему току положительных ионов и, следовательно, к деполяризации постсинаптической мембраны (ВПСП). На концевой пластинке нервно-мышечного синапса ВПСП называют также потенциалом концевой пластинки (ПКП). Так как участвующие ионные токи зависят от разности равновесного потенциала и потенциала мембраны, то при уменьшенном потенциале покоя мембраны ток ионов Na^+ ослабевает, а ток ионов K^+ увеличивается, поэтому амплитуда ВПСП уменьшается.

Ионные токи, участвующие в возникновении ВПСП, ведут себя иначе нежели токи Na^+ и K^+ во время генерации потенциала действия. Причина в том, что в этом механизме участвуют другие ионные каналы с другими свойствами. В то время как при потенциале действия активируются потенциалуправляемые ионные каналы и с увеличивающейся деполяризацией открываются следующие каналы, так что процесс деполяризации усиливает сам себя, проводимость трансмиттеруправляемых (лигандуправляемых) каналов зависит только от количества молекул трансмиттера, связавшихся с молекулами рецептора (в результате чего открываются трансмиттеруправляемые ионные каналы), и, следовательно, от числа открытых ионных каналов. Амплитуда ВПСП лежит в диапазоне от 100 мкВ до 10 мВ. В зависимости от вида синапса общая продолжительность ВПСП находится в диапазоне от 5 до 100 мс.

Прежде всего, в зоне синапса локально образовавшийся ВПСП пассивно электротонически распространяется по всей постсинаптической мембране клетки. Это распространение не подчиняется закону «все или ничего». Если большое число синапсов возбуждается одновременно или почти одновременно, то возникает явление так называемой **суммации**, которое проявляется в виде возникновения ВПСП существенно большей амплитуды, что может деполяризовать мембрану всей постсинаптической клетки. Если величина этой деполяризации достигает в области постсинаптической мембраны определенного порогового значения (10 мВ или больше), то на аксонном холмике нервной клетки молниеносно открываются потенциалуправляемые Na^+-каналы и она генерирует потенциал действия, проводящийся вдоль ее аксона. В случае моторной концевой пластинки это приводит к мышечному сокращению. От начала ВПСП до образования потенциала действия проходит еще около 0,3 мс, так что при обильном освобождении трансмиттера постсинаптический потенциал может появиться уже через 0,5 – 0,6 мс после при-

шедшего в пресинаптическую область потенциала действия. В общих чертах, время «синаптической задержки», подразумевающее необходимое время между возникновением пре- и постсинаптического потенциала действия, всегда зависит от типа синапса.

21.2.2. Другие соединения, влияющие на рецепторный белок

К постсинаптическому рецепторному белку могут иметь высокое сродство также другие соединения. Если их связывание с рецептором приводит к одинаковому с трансмиттером эффекту, они называются агонистами, если же эти соединения путем связывания, напротив, препятствуют действию трансмиттера, их называют антагонистами.

Мы видели, что специфическая молекула трансмиттера связывается с образующим канал белком и открывает этот канал для ионов. Для этого на белке находится связывающий участок, не являющийся абсолютно специфическим. Для большинства синапсов установлен целый ряд эндогенных и экзогенных соединений, способных к взаимодействию со связывающим участком. Многие из них являются лекарствами. Вспомним пример никотинового синапса. Его естественным трансмиттером является ACh. Однако с рецептором, предназначенным для ACh, могут связываться сходные по структуре химические соединения, например, сукцинилхолин, который имитирует действие ACh, что приводит к возникновению ВПСП. Некоторые значительно отличающиеся по химическому строению молекулы, например никотин, могут также соединяться со связывающим участком рецепторного белка. Вещества, действующие подобно трансмиттеру, называются **агонистами**. Часто такие соединения используются для идентификации рецептора. Так произошло с никотином, откуда возникло название «никотиновый синапс».

Наряду с агонистами существуют химические соединения, которые хотя и связываются с молекулой рецептора, но не могут открывать ионный канал. Занимая связывающий участок, они препятствуют рецепции естественного трансмиттера и возникновению эффекта. В результате эти соединения блокируют ионный канал, препятствуя его открытию. Такие вещества называют **антагонистами**. Например, содержащийся в яде кураре*, которым индейцы смазывали наконечники стрел, **d-тубокурарин** является **конкурентным блокатором** для никотиновых рецепторов. Он конкурирует с природным трансмиттером, связываясь с ACh-рецептором нервно-мышечного синапса и препятствуя произвольным сокращениям мышц, что в результате остановки дыхания приводит к смерти. Используя действие кураре, племена индейцев убивали животных и врагов. Так как кураре не может достигнуть мышц, поскольку не проникает ни через стенки кишечника, ни даже через гематоэнцефалический барьер, употребление убитого животного в пищу не приносило вреда. Курареподобные вещества применяют в настоящее время на фоне анестезии во время хирургических операций для мышечной релаксации** (см. табл. 21.1). Другим соединением, которое высоко специфично и конкурентно связывается с никотиновыми ACh-рецепторами, является змеиный яд α-бунгаротоксин. Он действует в наномолярной концентрации и может применяться в экспериментах для того, чтобы маркировать ACh-рецепторы на поверхности клетки.

21.2.3. Механизм открытия ионного канала у метаботропных рецепторов

У большинства синапсов рецепторный белок не является ионным каналом, но при связывании с ним молекул трансмиттера возникает каскад химических реакций, в результате которых соседствующие ионные каналы открываются при помощи вторичных мессенджеров. Речь идет о метаботропных рецепторах.

В противоположность синапсам, в которых трансмиттер непосредственно открывает ионный канал, существуют другие рецепторные белки, не являющиеся ионными каналами. Примером может служить холинэргический синапс **мускаринного типа**. Название синапс приобрел по действию агониста — яда мухомора мускарина. В этом синапсе ACh-рецептором является белок, который интересен в эволюционном аспекте, поскольку обладает большим химическим сходством со светочувствительным пигментом родопсином, α- и β-адренергическими и другими рецепторами. Ионные каналы, необходимые для возникновения ВПСП, открываются там только благодаря обменным процессам. Поэтому их функция включает процессы метаболизма, а эти рецепторы называют **метаботропными**. Процесс проиллюстрирован слева на рис. 21.1, 21.5 и 21.6. Как только трансмиттер связывается с рецептором, G-белок, имеющий три субъединицы, образует с рецептором комплекс. В этом родопсин, мускариновый рецептор и все другие связанные с G-белками рецепторы похожи друг на друга. ГДФ, связанный с G-белком, заменяется на ГТФ. При этом образуется активированный G-белок, состоящий из ГТФ и α-субъединицы (см. рис. 21.5, 21.6), который, наконец, открывает калиевый ионный канал. Этот пример демонстрирует, что агонист гиперполяризовал бы постсинаптическую клетку и затормозил бы ее активность.

У вторичных мессенджеров есть много возможностей для осуществления влияния на ионные каналы. С помощью вторичных мессенджеров определенные

---

* Кураре представляет собой смесь экстрактов из южноамериканских растений видов Strychnos и Chondodendron (*прим. ред.*).

** Алкалоид d-тубокурарин был выделен в 1935 г. как основное действующее вещество кураре. В малых дозах вызывает временную релаксацию скелетной мускулатуры без принципиального изменения функций организма. При увеличении дозы происходит остановка дыхания, компенсируемая искусственным дыханием. Используется в клинике во время операций для длительной миорелаксации (*прим. ред.*).

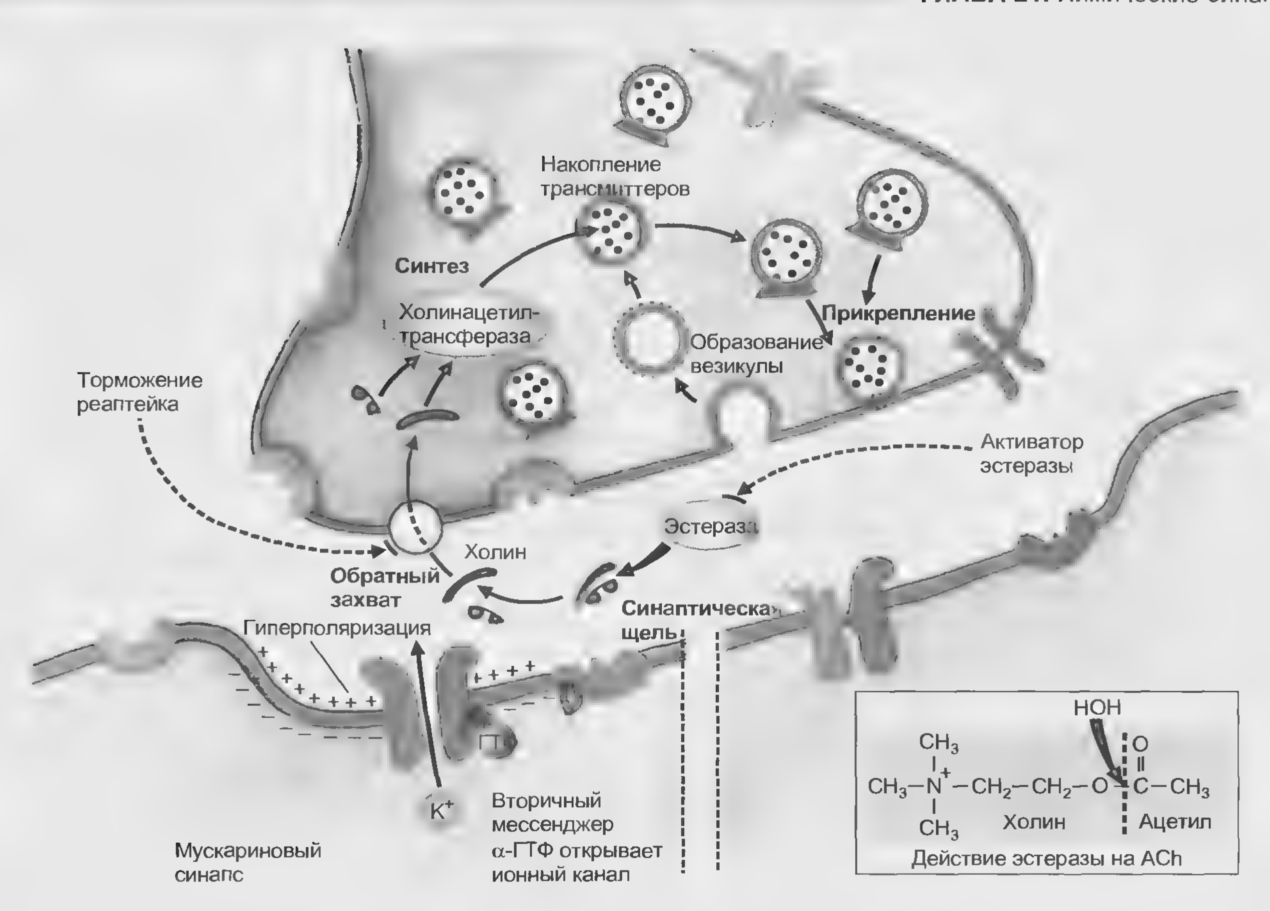


Рис. 21.6. Поздние процессы на синапсах. Вторичные мессенджеры открывают ионные каналы в синапсах, рецептор которых сам собой не представляет ионный канал. В данном случае мускаринового синапса это субъединица G-белка, связанная с ГТФ. Трансмиттер инактивируется в синаптической щели при помощи обратного захвата или ферментативного расщепления и последующего захвата обломков трансмиттера. В пресинаптическом окончании он опять ресинтезируется и транспортируется в везикулу. Далее происходит связывание везикул с пресинаптической мембраной

ионные каналы могут открываться или закрываться. Наряду с описанным механизмом открытия канала с помощью активированной α-субъединицы G-белка, у многих синапсов при помощи ГТФ могут также активироваться β- и γ-субъединицы, например в сердце. На других метаботропных синапсах иные вторичные мессенджеры могут участвовать в событиях. Так, ионные каналы могут открываться при помощи цАМФ/IP_3 или фосфорилирования протеинкиназы С. Этот процесс опять исходит от G-белка, который активирует фосфолипазу С, что ведет к образованию IP_3. Дополнительно увеличивается образование диацилглицерина (DAG) и протеинкиназы. Механизмы действия вторичных мессенджеров более детально представлены в разд IV.

Как будет показано далее, у мускариновых синапсов и место связывания с трансмиттером, и ионный канал локализуются не в самом трансмембранном белке. Эти рецепторы связаны непосредственно с G-белком. Это обстоятельство дает дополнительные возможности для влияния на функцию синапсов. С одной стороны, для таких рецепторов также существуют **конкурентные блокаторы**. У мускариновых синапсов это, например, атропин алкалоид, содержащийся в растениях семейства пасленовых (см. табл. 21.1).

С другой стороны, известны соединения, которые сами блокируют ионный канал. Они не конкурируют за места связывания и являются так называемыми **неконкурентными блокаторами**. Важно также, что некоторые бактериальные токсины, такие как холеротоксин или токсин возбудителя коклюша, на уровне синаптического аппарата осуществляют специфическое воздействие на систему G-белка. Холеротоксин препятствует гидролизу α-G_s-ГТФ в α-G_s-ГДФ и повышает тем самым активность аденилатциклазы. Пертуситоксин препятствует связыванию ГТФ с α-G_i-субъединицей G-белка и блокирует ингибирующий эффект α-G_i. Такое опосредованное действие повышает в цитозоле концентрацию цАМФ.

Очевидно, что синаптическая передача, в которой используются такие механизмы, очень медленная. До изменения проводимости мембраны должны произойти многие химические реакции. Время передачи лежит при этом в диапазоне от 100 мс. К мускариновым синапсам относятся постганглионарные, парасимпатические и ауторецепторы ЦНС. Мускариновые рецепторы, образованные от аксонов мейнертовских клеток nucleus basalis (Meynert cells), управляют особыми процессами обучения. При болезни Альцгеймера (деменция) количество мейнертовских клеток в ядре убывает.

21.2.4. Тормозные постсинаптические потенциалы

Эффект трансмиттера определяется тем, какой вид ионных каналов откроется. Если эти каналы селективно проницаемы только для K^+ или Cl^-, то возникающий ионный ток может сдвинуть имеющийся потенциал покоя мембраны в более отрицательную область и тем самым противодействовать возбуждению. Этот потенциал тормозит возбуждение клетки и называется тормозным постсинаптическим потенциалом (ТПСП).

Решающими для возникновения ионного тока в мембране являются величина ее потенциала и количество открытых ионных каналов. Например, если бы соединение, представляющее собой трансмиттер, не открыло ионный канал вышеописанного никотинового ACh-рецептора, а открыло канал, специфический для других ионов, то возникли бы другие токи с другим конечным эффектом. Определяющим является тип белка канала, на который действует трансмиттер. Так, на одних синапсах есть каналы для K^+, тогда как на других — для Cl^-. Последние распространены много чаще. Рассмотрим в виде примера рецептор метаботропного синапса, повышающий в результате связывания с трансмиттером проводимость для ионов K^+. При нормальной величине потенциала мембраны это приводит к дальнейшему выходящему току ионов K^+ в соответствии с уравнением Гольдмана и гиперполяризации потенциала мембраны вследствие повышения проницаемости для ионов K^+ (рис. 21.7). Возникает ТПСП. Этот потенциал назван так, потому что наступающая гиперполяризация противодействует деполяризации и, следовательно, возбуждению, так что клетка тормозит свою активность. Принципиально похожая ситуация складывается, если гиперполяризующий мембрану ток связан с ионами Cl^-. Так как потенциал равновесия для ионов Cl^- лежит между –70 и –75 мВ, Cl^- течет в клетку и гиперполяризует ее, если имеющийся потенциал мембраны менее негативен, чем эта величина. Подобная картина характерна для очень многих клеток.

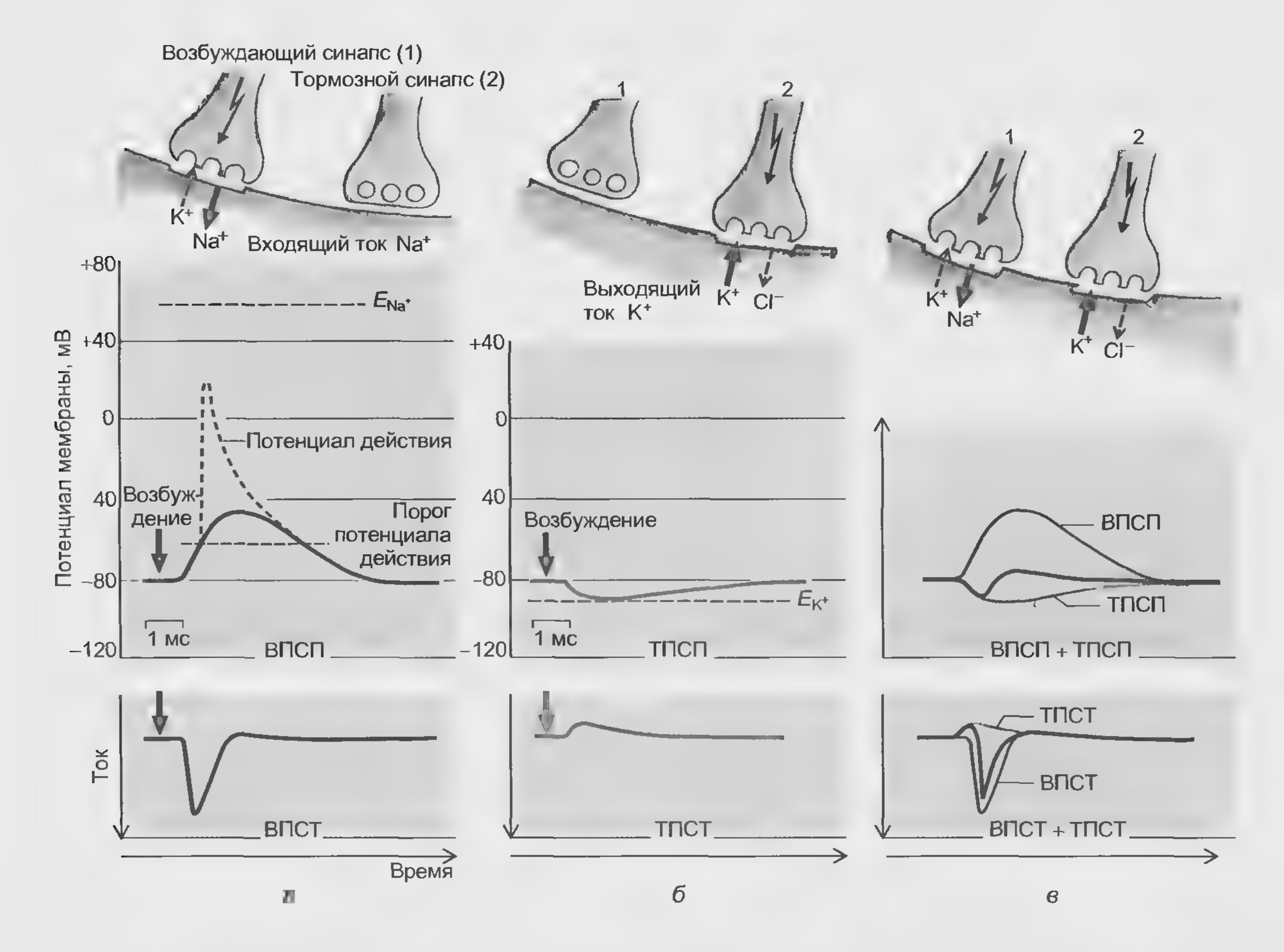


Рис. 21.7. (*а*) Процессы освобождения трансмиттера и формирования ВПСП после электрического возбуждения (стрелка), поступившего на пресинаптическое окончание, связаны с возникновением возбуждающего постсинаптического тока (ВПСТ) и генерацией вследствие этого ВПСП. Если ВПСП переходит порог, то возникает потенциал действия, который во время фазы нарастания, благодаря потенциалуправляемым Na^+-каналам, деполяризует мембрану в направлении E_{Na}, т. е. к потенциалу равновесия для Na^+. (*б*) Процессы освобождения трансмиттера и формирование ТПСП связаны с ингибиторным постсинаптическим током (ТПСТ) и соответствующим ему ТПСП. При этом ток вызывает движение через мембрану ионов K^+. Ионы Cl^- могут играть роль в формировании ТПСП, если потенциал мембраны позитивнее, чем потенциал равновесия для Cl^-, который лежит в диапазоне от –75 до –70 мВ. (*в*) Токи мембраны при активации возбуждающих и тормозных синапсов и возникающие в этом случае результирующие постсинаптические потенциалы (ВПСП, ТПСП). При одновременной активации возбуждающих и тормозных синапсов мембранные токи суммируются, поэтому результирующий постсинаптический потенциал (красный) становится очень маленьким

21.2.5. Взаимное влияние ВПСП и ТПСП

Если на мембране клетки активируются одновременно возбуждающие и тормозные синапсы, то ионный ток уменьшается. В этом случае организм обладает возможностью эффективно подавлять возбуждающие или тормозящие влияния на нервной клетке.

Нервная клетка усыпана тысячами синаптических окончаний, часть из которых возбуждающие, а часть тормозные. Если соседствующие возбуждающие и тормозные синапсы одновременно активируются, то возникающие токи накладываются друг на друга. Результирующий постсинаптический потенциал меньше (по абсолютной величине), чем только один ВПСП или только один ТПСП (см. рис. 21.7). При одновременной активации возбуждающего и тормозного синапсов результирующий ВПСП может вызывать незначительную деполяризацию мембраны клетки. В таком случае клетка возбуждается менее сильно, т. е. тормозится. При этом существенным является не ТПСП, а гиперполяризация мембраны вследствие повышения ее проводимости для ионов K^+ или Cl^-. Тем самым потенциал мембраны поддерживается вблизи потенциала равновесия для ионов калия (или хлора) на уровне достаточно больших отрицательных значений и деполяризующий эффект входящего тока натрия уменьшается. Входящий ток натрия компенсируется выходящим током калия или входящим током хлора.

Таким образом, ВПСП возникает благодаря повышению проводимости для натрия и входящему току натрия, а ТПСП — выходящему току калия или входящему току хлора.

Исходя из этого можно было бы предположить, что понижение проводимости для калия должно деполяризовать мембрану клетки, а уменьшение проводимости для натрия — привести к гиперполяризации. Это действительно так. Природа использует механизм закрытия ионных каналов в результате связывания трансмиттера с рецептором. Синапсы, у которых деполяризация вызывается уменьшением проводимости калия, находятся в ганглиях автономной нервной системы. Там главным образом расположены синапсы, у которых ACh, активируя входящий ток натрия, вызывает ВПСП, а также синапсы, у которых ACh уменьшает имеющуюся проводимость калия и вызывает долгодлящиеся ВПСП. Уменьшение существующей проводимости натрия, приводящее к гиперполяризации мембраны клетки, можно наблюдать в палочках и колбочках сетчатки.

Необходимо отметить, что механизм возникновения постсинаптических потенциалов соответствует механизму возникновения так называемых рецепторных потенциалов в клетках органов чувств (рецепторных клетках), где ионные каналы открываются или закрываются с помощью определенного химического или физического раздражения. Сходство не удивляет. Синапс — это высоко специализированная структура, которая реагирует высокоспецифично на определенные химические вещества.

21.3. ЗАВЕРШЕНИЕ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Синаптический процесс переноса должен быть быстро завершен, чтобы синапс был готов для нового переноса. Продолжительное действие трансмиттера привело бы к уменьшению требующейся нормы переносимого вещества. При этом постсинаптический рецептор десенситизируется очень быстро по сравнению с временем существования молекулы трансмиттера. Трансмиттер может ферментативно разрушаться или подвергаться обратному захвату пресинаптическими окончаниями или клетками глии.

Процесс каждого синаптического переноса должен быстро заканчиваться. В противном случае ответ не возникал бы под влиянием вновь поступающих сигналов и наблюдался бы **блок деполяризации**. Он наступает, например, в мионевральных синапсах под действием сукцинилхолина. Это вещество медленно расщепляется эстеразой (см. далее), что приводит к мышечной вялости, механизм которой принципиально отличается от последствий воздействия конкурентных блокаторов типа кураре. Организм обладает многими способами прекращения синаптического тока. Можно назвать **десенситизацию**, т. е. уменьшение чувствительности рецептора к большим концентрациям ACh (например, в результате длительной синаптической активности). В этом случае, несмотря на непрерывное связывание трансмиттера с рецептором, конформация каналообразующего белка меняется так, что ионный канал становится непроницаемым для ионов. При этом синаптический ток прекращается и процесс переноса заканчивается. Десенситизация наиболее часто осуществляет быстрые механизмы уменьшения чувствительности рецептора. У большинства синапсов она может, однако, длиться минуты до тех пор, пока канал не реконфигурируется и не станет вновь возбудимым.

Есть другие возможности прекращения действия трансмиттера, позволяющие избежать длительной десенситизации. Трансмиттер может быть либо быстро химически расщеплен на неактивные компоненты, либо удален из синаптической щели путем высокоселективного обратного захвата в пресинаптическое окончание (см. рис. 21.6). В ЦНС клетки глии могут также захватывать трансмиттер. Кроме того, на возбуждающих глутаматергических синапсах (см. далее) синаптическая область плотно покрыта отростками астроцитов. Какой из инактивирующих механизмов играет в синапсе бóльшую роль, зависит от типа синапса. ACh, например, исключительно быстро гидролизуется ACh-эстеразой. Возникает ацетат (остаток ацетила) и холин. Последний благодаря высокоспецифичному механизму транспорта опять захватывается пресинаптическим окончанием и вновь используется для образования ACh. И на этом уровне возможна фармакологическая регуляция холинергических синапсов. ACh-эстеразу можно ингибировать рядом соединений, например эзе-

рином (physostigmin). Продолжительность постсинаптического действия выброшенного ACh при этом удлиняется. Терапевтически это используется в тех случаях, когда для устранения мышечной релаксации после наркоза конкурентные блокаторы типа кураре хотят вытеснить (в соответствии с законом действия массы ACh-рецепторов) с помощью высокой концентрации ACh. Таким способом можно очень быстро устранить мышечную релаксацию.

При заболевании мышц Myasthenia gravis успешно применяются блокаторы ACh-эстеразы. Это аутоиммунное заболевание, при котором организм образует антитела против никотинового ACh-рецептора. Из-за связывания антител с рецептором на мышце убывает число имеющихся в распоряжении синапса свободных ACh-рецепторов. Недостаточная синаптическая деполяризация уменьшает величину постсинаптического потенциала действия и приводит к мышечной слабости. Недостаточная синаптическая деполяризация устраняется эзерином. Многие инсектициды, например, параксон (paraxon) — активный метаболит паратиона (parathion) (E605) или зарин (sarin), являются ингибиторами ACh-эстеразы.

Пресинаптические окончания благодаря описанному механизму обратного захвата (реаптейка) захватывают и возвращают или фрагменты трансмиттера (например, холин), или всю молекулу трансмиттера (например, серотонин). Для этого в пресинаптической мембране расположены специфические протеины - транспортеры. Данный механизм обратного захвата фрагментов трансмиттера или всей молекулы трансмиттера, в свою очередь, может находиться опять под действенным влиянием многих синапсов. Этот синаптический механизм является мишенью для многих психофармакологических веществ. Так, например, антидепрессивный препарат имипрамин блокирует обратный захват катехоламинов адренергическими синапсами, повышая эффективность действия трансмиттера. Группа таких веществ называется ингибиторами обратного захвата и часто используется в психофармакологии.

Мембрана везикулы после освобождения трансмиттера также рециклируется. Она эндоцитотически принимается в пресинаптическое окончание и используется для вновь образуемого связывания везикул.

21.4. СИНТЕЗ ТРАНСМИТТЕРОВ

Пресинаптическое окончание обладает ферментативным аппаратом для синтеза трансмиттера. Вследствие этого везикулы могут опять быстро наполняться. Но необходимые ферменты синтезируются в телах клеток и попадают при помощи аксонального транспорта в нервное окончание. Часто в нервном окончании продуцируются многие трансмиттеры (котрансмиттеры).

Высокая в ряде случаев потребность в молекулах трансмиттера вызывает, как правило, его синтез на месте, т.е. непосредственно в пресинаптическом окончании. Разумеется, необходимые для синтеза ферменты синтезируются в клетках и при помощи аксонального транспорта доставляются в синаптические окончания. Поскольку пути синтеза трансмиттера зависят от его вида, рассмотрим их на примере обсуждаемого выше холинергического синапса. Для других трансмиттерных веществ есть, разумеется, свои собственные пути синтеза.

ACh образуется с помощью холинацетилтрансферазы путем ацетилирования холина, причем остаток уксусной кислоты образуется из ацетилкоэнзима-А. Холин широко распространен в организме и включается в нервное окончание при помощи двух различных механизмов транспорта, из которых один обладает очень высоким сродством (высокоаффинный захват). Этот путь блокируется при помощи хемихолина. Если нервное окончание деполяризовано, т.е. активировано, захват холина ускоряется. ACh, синтезированный в цитоплазме, активно транспортируется и накапливается в синаптических везикулах. Это приводит к очень высокой концентрации ACh 0,2 – 0,6 М, что соответствует нескольким тысячам молекул на везикулу. В целом можно сказать, что низкомолекулярные трансмиттеры накапливаются в маленьких (40 – 50 нм) электронно-оптически прозрачных везикулах, тогда как большие (> 70 нм) электронно-оптически плотные везикулы содержат белки и пептиды. Эти соединения образуются не в пресинаптическом окончании, а в теле клетки и при помощи аксонального транспорта попадают в пресинаптическое окончание.

Теперь необходимо отметить, что хотя названия синапсов образуются от названия их главного трансмиттера (например, холинергический), почти все синаптические терминали освобождают не только один единственный трансмиттер, но одновременно с ним целый ряд биологически активных соединений. Примерами таких сопутствующих соединений являются АТФ, ГТФ, окситоцин, вещество Р, энкефалин и др. Их называют котрансмиттерами. Многие трансмиттеры, например, глицин и GABA (γ-аминомасляная кислота — ГАМК) или глицин и глутамат, могут присутствовать одновременно. Котрансмиттеры обладают возможностью модулировать синаптический процесс. Они накапливаются в больших электронно-плотных везикулах и имеют собственную кинетику освобождения, например, освобождение только при высокоэффективном пресинаптическом потенциале действия.

21.5. ФАРМАКОЛОГИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСОВ

Конкурентные блокаторы на никотиновых синапсах — это препараты типа кураре. Эти соединения не действуют на мускариновые синапсы, для которых классическим конкурентным блокатором является атропин.

Выше уже были представлены данные о возможности фармакологического влияния на холинергические

синапсы. Эта важная для медикобиологов и врачей информация еще раз в совокупности продемонстрирована в табл. 21.1. Эта таблица дает нам информацию о наличии некоторых типов синапсов. Обратите внимание на то, что имеются существенные различия между никотиновыми и мускариновыми рецепторами и что даже внутри одного типа рецептора имеются подтипы, которые нередко существенно отличаются по своим свойствам (табл. 21.3) (см. рис. 21.10). Кроме того, большая часть фармакологических препаратов не действует на синапсы ЦНС только потому, что не может проникнуть через гематоэнцефалический барьер и достигнуть возможных мест действия.

Блок деполяризации при влиянии сукцинилхолина и подобных веществ действует благодаря вызываемой ими незначительной стойкой деполяризации. Она ведет к инактивации потенциалуправляемых Na^+-каналов

Таблица 21.3

Примеры механизмов действия трансмиттеров на различные типы рецепторов

Трансмиттер	Тип рецептора	Действие на
Ацетилхолин	N_1 (мышечный тип) N_2 (нейронный тип) m_1, m_3, m_5 m_2	Лигандуправляемый катионный канал IP_3/DAG G_α–ГТФ. G_{K^+} ↑
Глутамат	NMDA, AMPA мGluR$_{1-5}$	Лигандуправляемый катионный канал IP_3/DAG
Глицин	GlyR	Анионный канал
GABA	$GABA_A$, $GABA_C$ $GABA_B$	Cl^--канал цАМФ ↑, G_{K^+} ↑, Ca^{2+} ↑
Серотонин	5-HT_1 5-HT_2 5-HT_3 5-HT_{4-7}	цАМФ ↓ IP_3/DAG Лигандуправляемый катионный канал цАМФ ↑
Дофамин	D_1 D_2	цАМФ ↑ цАМФ ↓
Норадреналин	α_1	IP_3/DAG
Адреналин	α_2 β_1, β_2	цАМФ ↓, G_{K^+} ↓, Ca^{2+} ↑ цАМФ ↑
Опиоиды	μ, δ κ	цАМФ ↓, G_{K^+} ↑, Ca^{2+} ↓

вблизи концевых пластинок, что препятствует возникновению потенциалов действия мышечного волокна. Наступает и десенситизация ACh-рецепторов.

21.6. ДРУГИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ КАК ТРАНСМИТТЕРЫ

Наряду с ACh в качестве трансмиттеров выступают аминокислоты (глутамат, глицин, γ-аминомасляная кислота), моноамины (серотонин, гистамин, дофамин, норадреналин и адреналин) и, наконец, ряд олигопептидов (рис. 21.8).

21.6.1. Глутамат в мозге — важнейший трансмиттер для возбуждающих синапсов

Синапсы, которые используют в качестве трансмиттера глутамат, находятся приблизительно на 50 % нейронов ЦНС. Они наиболее распространены в переднем мозге (telenzephalon) и гиппокампе. Рецепторуправляемые каналы, лигандом для которых служит глутамат, являются возбуждающими, поэтому названные синапсы образуют важнейшие возбуждающие входы систем мозга к коре большого мозга. Они участвуют в процессах обучения. Глутамат, таким образом, является важнейшим трансмиттером ЦНС. Поэтому, например, в качестве средства для наркоза применяется фармакологический препарат кетамин, представляющий собой антагонист глутамата (см. табл. 21.2).

Освобождение глутамата происходит так же, как ACh, в зависимости от концентрации ионов Ca^{2+} в пресинаптической области. Однако завершение синаптического переноса происходит не посредством его ферментативного разрушения в синаптической щели, а по механизму обратного захвата трансмиттера пресинаптическим нервным окончанием. Кроме того, в этом участвует и астроглия. Глутамат прямо открывает неспецифический ионный канал для катионов. Существует по крайней мере три основных типа постсинаптических рецепторов, у каждого из которых есть много подтипов. Они различаются по своей способности связываться с экзогенными агонистами (см. табл. 21.2). Один из типов связывается с N-метил-D-аспартатом (NMDA) и поэтому называется NMDA-рецептором. Некоторые из синапсов, снабженные этим типом рецепторов, обладают по сравнению с обычными синапсами дополнительным механизмом. Mg^{2+}, находящийся в экстрацеллюлярной жидкости, оказывает на них влияние как неконкурентный блокатор сопряженного с этим рецептором ионного канала (рис. 21.9). Таким образом, освобождение трансмиттера не приводит к эффекту. К другому типу относится рецептор, связывающийся с α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислотой (AMPA). Если потенциал мембраны постсинаптической клетки благодаря возбуждающим синапсам, имеющим AMPA-рецептор, немного деполяризуется, то связывание Mg^{2+} с NMDA-рецептором уменьшается. После этого Mg^{2+} освобождает ионный канал, связанный с

$(CH_3)_3N^+-CH_2-CH_2-O-CO-CH_3$ — Ацетилхолин

5-HT

Гистамин

$H_3N^+-CH(COO^-)-CH_2-CH_2-COO^-$ — Глутамат

Дофамин

Нейропептид

$H_3N^+-CH_2-CH_2-CH_2-COO^-$ — GABA

Норадреналин

Leu-энкефалин: Tyr—Gly—Gly—Phe—Leu

$H_3N^+-CH_2-COO^-$ — Глицин

Адреналин

Met-энкефалин: Tyr—Gly—Gly—Phe—Met

Нейротрансмиттер

Вещество P: Arg—Pro—Lys—Pro—Gln—Gln—Phe—Phe—Gly—Leu—Met—NH_2

Рис. 21.8. Структурные формулы важнейших нейротрансмиттеров и некоторых нейропептидов. Следует обратить внимание на химическое родство дофамина, норадреналина и адреналина

NMDA-рецептором, и ионы натрия могут проникать в клетку, вызывая сильную деполяризацию. Но через тот же самый ионный канал внутрь клетки могут также дополнительно попасть ионы Ca^{2+}, которые через системы вторичных мессенджеров и активацию специфических белков способствуют длительному потенциированию **(долгосрочное потенциирование)**. Так создается основа для процессов обучения. Уменьшение синаптической активности **(долгосрочная депрессия)** возможна благодаря похожему механизму. Так как информационный вход при помощи NMDA-синапса эффективен только тогда, когда одновременно активируются другие синапсы, которые деполяризуют мембрану клетки, такие постсинаптические нейроны могут выполнять «логические функции». Окись азота NO обратно влияет на NMDA-синапсы как ретроградный мессенджер пресинаптической области. Она возникает дополнитель-

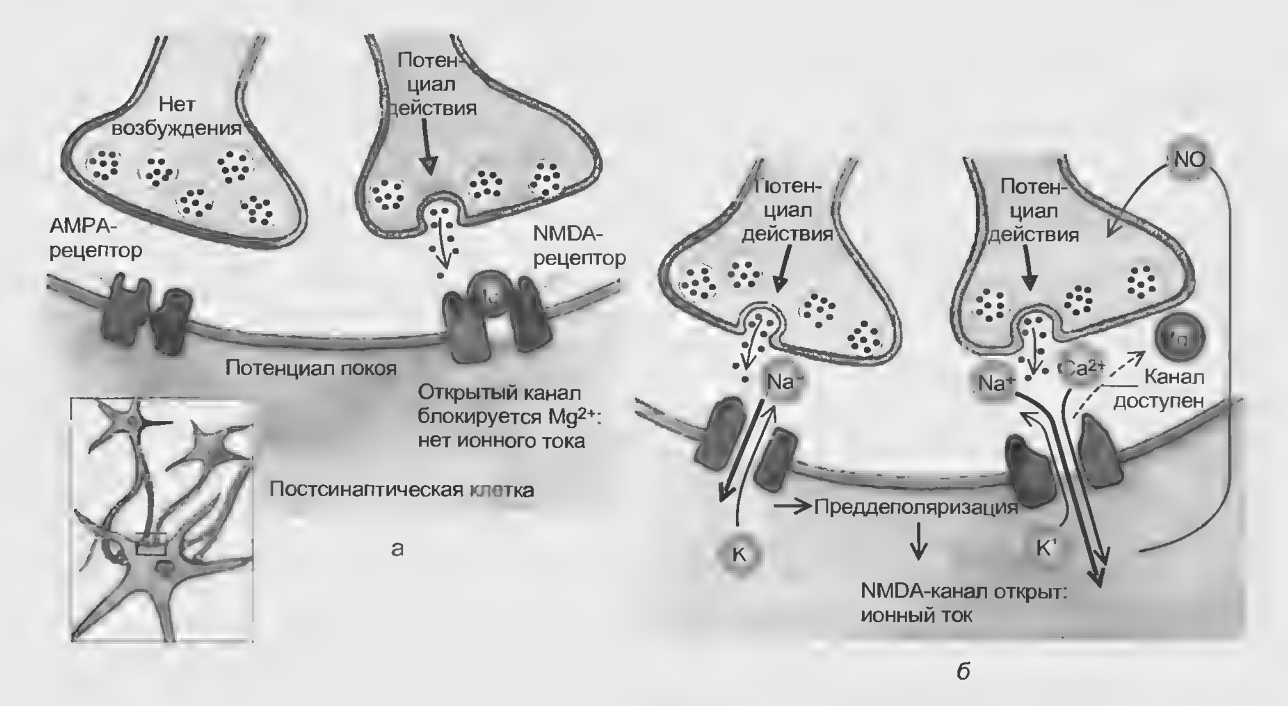


Рис. 21.9. Синаптические механизмы на NMDA-рецепторах клеток гиппокампа. (а) Mg^{2+} неконкурентно блокирует ионный канал NMDA-рецептора так, что даже после связывания глутамата ионный ток не может течь. (*б*) Если перед этим возбуждающий AMPA-синапс на этой клетке слегка преддеполяризует (кратковременно) потенциал мембраны, то ион Mg^{2+} не может больше быть связанным с NMDA-каналом. Блок Mg^{2+} снимается, и ионы Na^+ и Ca^{2+} устремляются в клетку. Ионы Ca^{2+} могут использоваться в качестве внутриклеточного вторичного мессенджера и регулировать дальнейшие процессы, например, обучения. NO модулирует пресинаптическую область по принципу обратной связи

но в постсинаптической области в том случае, если при помощи входящего тока ионов Ca^{2+} при деполяризации активируется NO-синтаза.

Чрезмерное возбуждение многих NMDA-синапсов может необратимо повредить постсинаптические клетки (так называемая **эксайтотоксичность** — цитотоксичность, свойственная возбуждающим нейротрансмиттерам, например, глутамату и аспартату), но-видимому, под воздействием значительного входящего тока ионов Ca^{2}. Очевидно, десенситизация на рецепторах этого типа наступает очень медленно. Эксайтотоксичность усиливает многие неврологические заболевания, такие как нарушение слуха, болезнь Альцгеймера или наследственные повреждения, вызванные первичной гипоксией.

На многих синапсах вместо глутамата находится аспартат. Часто глицин на NMDA-рецепторах является котрансмиттером. Кетамин, применяемый для наркоза, является неконкурентным блокатором NMDA-рецепторов. Из синаптической щели глутамат удаляется или обратным захватом в пресинаптическую область, или в клетки глии. Наряду с ионотропными рецепторами существует еще ряд метаботропных глутаматных рецепторов (см. табл. 21.3).

21.6.2. Глицин как трансмиттер тормозных синапсов и нейромодулятор

Глицин предназначен для выполнения специфических ингибиторных задач. Его выбрасывает большинство клеток Реншоу, через которые тормозятся α-мотонейроны спинного мозга. Конкурентным антагонистом в них является стрихнин, его применение из-за отсутствия торможения α-мотонейронов ведет к судорогам. Глициновые рецепторы открывают каналы для ионов Cl^-, что ведет к возникновению ТПСП. Синаптическое действие заканчивается с помощью механизма обратного захвата глицина. Но 30 % клеток Реншоу выбрасывают GABA как тормозной трансмиттер.

В ЦНС глицин играет также и роль нейромодулятора, например, в гиппокампе NMDA-рецепторы испытывают модулирующее влияние с его стороны.

21.6.3. GABA (γ-аминомасляная кислота) — трансмиттер многих тормозных интернейронов

Многие тормозные интернейроны, находящиеся практически во всех отделах ЦНС, и аксоны клеток Пуркинье мозжечка выбрасывают в качестве трансмиттера GABA. Она оказывает тормозное действие на постсинаптические структуры. Есть, по меньшей мере, два различных постсинаптических механизма, которые запускаются благодаря различным рецепторам ($GABA_A$, $GABA_C$ с одной стороны; $GABA_B$ — с другой).

$GABA_A$-рецепторы и $GABA_C$-рецепторы открывают непосредственно каналы для ионов Cl^-, что приводит к появлению входящего Cl^--тока и тем самым к гиперполяризации в виде ТПСП. Барбитураты (препараты, применяемые для наркоза), стероидные анестетики и транквилизаторы (успокаивающие средства) из класса бензодиазепинов (например, диазепам) усиливают ингибиторное действие $GABA_A$-рецепторов: они связываются с белком ионного канала, который уже взаимодействует с GABA. Протеин канала построен из нескольких субъединиц. Одна из них связывает GABA, другая может дополнительно связать бензодиазепин, третья — барбитурат, еще одна — стероид. В настоящее время не ясно, какие природные вещества (например, нейромодуляторы) оказывают действие на бензодиазепиновые или барбитуратные рецепторы. Перечисленные субъединицы могут обладать различными химическими свойствами, определяемыми их химической структурой, что приведет к различным фармакологическим эффектам. Бикукуллин является конкурентным блокатором для $GABA_A$-рецептора, но не для $GABA_C$-рецептора. Яд пикротоксин, вызывающий судороги, — неконкурентный блокатор, закрывающий канал для ионов Cl^-. $GABA_B$-рецепторы открывают каналы для ионов K^+ посредством G-белка. Агонистом является баклофен. Пресинаптические $GABA_B$-рецепторы закрывают каналы Ca^{2+} и тормозят освобождение трансмиттера. Действие GABA оканчивается ее обратным захватом пресинаптическим окончанием и клетками глии.

21.6.4. Функция моноаминергических синапсов часто нарушена при психических заболеваниях

Серотонин (5-гидрокситриптамин — 5-НТ) широко распространен в организме. В мозге его особенно много в области тектума, откуда идет много проекций в лимбическую систему, к таламусу и гипоталамусу, в передний мозг, мозжечок и спинной мозг. По этим путям, очевидно, контролируются многие нейрональные функции. Известное наркотическое вещество ЛСД, действующее частично как агонист и частично как антагонист 5-НТ, вызывает тяжелейшие психические изменения, например галлюцинации.

Освобождение трансмиттера происходит обычным способом. На постсинаптической мембране были найдены многие различные рецепторы, которые, большей частью благодаря вторичным мессенджерам, открывают каналы для ионов K^+ и Ca^{2+}. Действие трансмиттера заканчивается включением механизма обратного захвата пресинаптической областью. Этот механизм тормозится многими психофармакологическими препаратами (препаратами, тормозящими реаптейк).

Гистамин — это моноамин, выступающий в качестве трансмиттера. Особенно важную роль он играет как модулятор в мозге грудных детей. Гистаминергические нейроны находятся в заднем гипоталамусе и связаны со многими участками мозга, где оказывают влияние на состояние бодрствования, мышечную активность, прием пищи, сексуальные отношения и обменные процессы в мозге.

Из-за участия этих нейронов в регуляции процессов сна и бодрствования многие антигистаминные

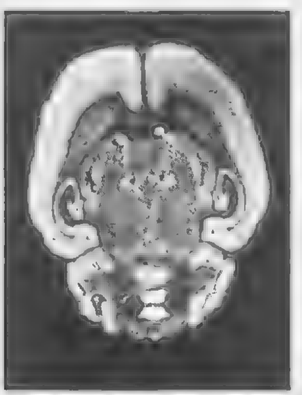





Рис. 21.10. Распределение подтипов NMDA-рецептора в мозге крысы. При помощи молекулярно-биологического метода (гибридизации in situ) подтипы NMDA-рецепторов в мозге выглядят в виде светлых зон. Видно, что некоторые подтипы этого рецептора находятся только в определенных частях мозга, например, в гиппокампе (середина) или в мозжечке (справа) (снимок предоставлен: Frau Professor H. Monyer, Heidelberg)

препараты вызывают состояние сонливости. Вне пределов ЦНС гистамин тоже играет важную роль, например, в секреции желудочного сока. Кроме того, роль гистамина высока при процессах воспаления.

Катехоламины сходны друг с другом по структуре (см. рис. 21.8). **Дофамин** особенно представлен в базальных ганглиях, где нейроны черной субстанции образуют дофаминергический путь к стриатуму.

При болезни Паркинсона (дрожательный паралич) многие из этих нейронов погибают. Функция контроля моторики, выполняемая стриатумом, в этом случае нарушена. Для терапевтического лечения пациентам назначается предшественник дофамина — L-DOPA. Он может проникнуть через гематоэнцефалический барьер и после соответствующего метаболизма привести к подъему уровня церебрального дофамина, что имеет положительный клинический эффект.

Существует много различных дофаминовых рецепторов. Все они действуют через вторичные мессенджеры. Их постсинаптическое действие может быть тормозным или возбуждающим. Дофамин очень быстро захватывается обратно из синаптической щели в пресинаптическое окончание. Там он претерпевает превращения благодаря моноаминоксидазе. Вне нейрона дофамин подвергается воздействию катехол-О-метилтрансферазы.

Терапевтически дофамин вводится в действие как β_1-агонист при кардиогенном шоке. Дофаминергические пути, исходящие от area ventalis tegmentalis и проецирующиеся к nucleus accumbeus, играют важную роль при эпилепсии.

Норадреналин выполняет функцию трансмиттера в ЦНС, и, прежде всего, выделяется нейронами locus coeruleus. Это ядро состоит не более чем из 1000 клеток, аксоны которых так многократно разветвляются, что можно найти их адренергические окончания во многих областях ЦНС. Они оказывают модулирующее влияние на процессы созревания и обучения, переработку информации в мозге, регуляцию сна и на эндогенное торможение боли. В периферической нервной системе норадреналин и в меньшей степени адреналин являются важными трансмиттерами симпатических постганглионарных окончаний, например, на сердце и на гладких мышцах сосудов. В некоторых центральных синапсах адреналин действует как трансмиттер.

У катохоламинов есть четыре главных типа рецепторов: α_1, α_2, β_1, и β_2. Они отличаются по реакции на различные агонисты или антагонисты и по постсинаптическим эффектам. Рецепторы α_1 управляют Ca^{2+}-каналами при помощи вторичного мессенджера IP_3 и повышают при активации внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+}. Рецепторы α_2 ведут к уменьшению концентрации вторичного мессенджера цАМФ, что вызывает различные эффекты. Рецепторы β, например, на клетках Пуркинье мозжечка, повышают при помощи вторичного мессенджера цАМФ проводимость мембраны для ионов K^+ и образуют ТПСП. В зависимости от действий на сердце и сосуды обратный захват и разрушение похожи на проходящие под действием дофамина.

Табл. 21.2 сравнивает основные возможности влияния различных синапсов. Табл. 21.3 дает обзор механизмов действия различных рецепторов. Необходимо еще раз подчеркнуть, что очень много психотропных лекарственных веществ влияют на серотонинергические, дофаминергические или адренергические синапсы. У многих постсинаптических рецепторов есть различные подтипы, специфически распределяющиеся в мозге (рис. 21.10). Есть надежда, что посредством развивающейся нейрофармакологии (создание высокоспецифических агонистов или антагонистов) мы сможем целенаправленно применять успешное терапевтическое лечение.

21.6.5. АТФ, NO и CO как трансмиттеры

Все синаптические везикулы содержат АТФ, который выбрасывается с главным трансмиттером. Он действует прямо как котрансмиттер или эту роль перенимают продукты расщепления АДФ или АМФ. Соответствующие рецепторы-пуринорецепторы управляются

лигандами или метаботропно. Они модулируют ответы на классические трансмиттеры.

NO (окись азота) или CO (окись углерода), легко распространяющиеся путем диффузии, могут принимать на себя функции трансмиттеров. При этом, например, пресинаптические процессы могут подвергаться влиянию в виде обратной связи (см. рис. 21.9). Возможно, этот вид переноса информации в ЦНС играет очень большую роль. Механизмы прекращения действия этих трансмиттеров не позволяет включить их в классическую синаптическую схему.

21.6.6. Нейропептиды

Описанные выше соединения еще не составляют полного перечня трансмиттеров. Определенные олигопептиды, или короткие полипептиды, состоящие из 2 - 30 аминокислот, функционируют как трансмиттеры или котрансмиттеры или модулируют синаптические процессы. Олигопептиды, которые действуют как трансмиттеры или нейромодуляторы, называются **нейропептидами**. Так, **энкефалин**, **эндорфин** и **динорфин** - трансмиттеры в тех синапсах, где опиоидные вещества также оказывают действие. **Опиоиды** (например, морфин) являются сильными аналгетиками. Опиоидные пептиды тормозят распространение боли в спинном мозге, как и опиоиды. Кроме того, они играют большую роль в лимбической, автономной и моторной системах. Другими нейропептидами являются **вещество Р**, **ангиотензин II**, **соматостатин**, **тиротропин-рилизинг-гормон (TRH)**, **вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП)**, **нейропептид Y** и др. Большинство этих веществ были открыты в качестве гормонов, прежде чем была определена их роль в синаптическом переносе, отсюда и произошли их названия. Действия гормона и трансмиттера очень похожи. Как уже было сказано, нейропептиды часто выбрасываются с другими трансмиттерами из больших электронно-оптическиплотных везикул и модулируют действие трансмиттеров. Изменяя пре- или постсинаптическое действие трансмиттеров, они могут являться котрансмиттерами. В пресинаптической области это происходит под влиянием на трансмиттерный синтез или трансмиттерное освобождение. На постсинаптической мембране возможно прямое действие на протеин канала путем фосфорилирования или непрямое — посредством вторичных мессенджеров. Этими механизмами может усиливаться или ослабляться действие трансмиттера. Стероиды также имеют модулирующее действие на многие типы рецепторов. Исследования в этой области находятся еще в стадии разработки.

21.7. ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ СВЯЗИ И ТОРМОЖЕНИЕ

На пресинаптическом окончании могут располагаться аксо-аксональные синапсы, тормозящие или усиливающие освобождение трансмиттера.

Одна из возможностей изменения функции синапсов в организме - - это **пресинаптические пути влияния**, например **пресинаптическое торможение**. При этом синаптическое окончание (нейрон 1 на рис. 21.11) ис-

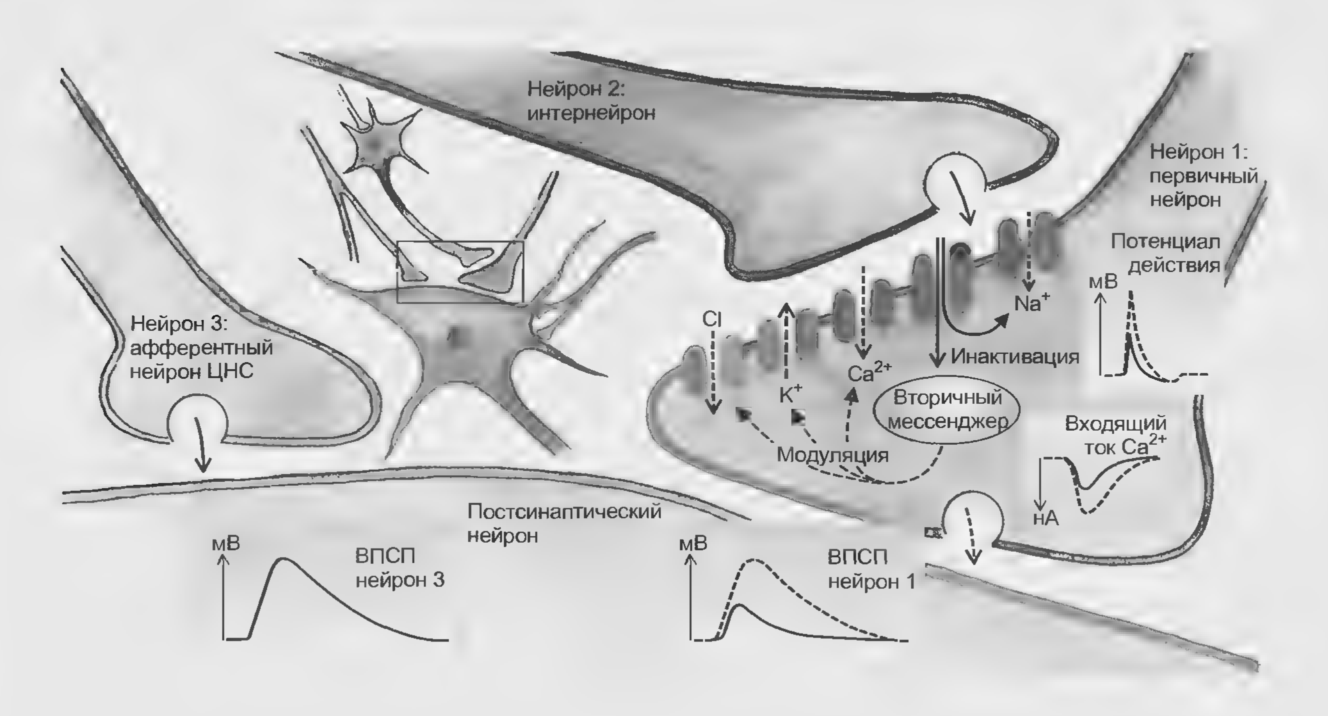


Рис. 21.11. Различные механизмы пресинаптического торможения. Эффективность первичного воздействия (нейрон 1) на постсинаптический нейрон может быть селективно уменьшена или повышена при помощи активности интернейрона (нейрон 2). Потенциал мембраны постсинаптического нейрона и эффективность других синаптических входов (нейрон 3) не подвержены влиянию. Для нейрона 1 в нормальном случае амплитуда потенциала действия входящего тока Ca^{2+} и возникающие ВПСП представлены черными линиями, красными линиями представлены те же параметры при одновременной активации нейрона 2, т.е. при пресинаптическом торможении

пытывает влияние от аксо-аксонального синапса. Это происходит на входах к α-мотонейронам спинного мозга и многих других синапсах ЦНС. С помощью различных механизмов на этих дополнительных синапсах освобождение трансмиттера может тормозиться или усиливаться. На α-мотонейроне при активации дополнительного синапса (нейрон 2 на рис. 21.11) на пресинаптическом окончании благодаря GABAв-рецепторам активируется G-белок, который при помощи цАМФ снижает проводимость для ионов Ca^{2+}. Меньшее количество Ca^{2+} устремляется в синаптическое окончание (нейрон 1), что, со своей стороны, уменьшает освобождение трансмиттера. В других случаях амплитуда поступающего потенциала действия может уменьшаться под действием предполяризации синаптического окончания, что тоже уменьшает входящий ток Ca^{2+}. В целом, при пресинаптическом торможении уменьшается проводимость мембраны для ионов Ca^{2+}. Наконец, можно через блокаду K^+-каналов замедлить реполяризацию потенциала действия, и большее количество ионов Ca^{2+} устремится в синаптическое окончание.

Пресинаптическое торможение не оказывает влияния на мембрану постсинаптической клетки. Существенное преимущество состоит в том, что клетка полностью сенсибилизирована для других входов. Торможение возникает исключительно на нервных окончаниях, к которым подходят пресинаптические окончания.

Резюме

1. Химический синапс передает электрический сигнал от пресинаптической клетки на постсинаптическую посредством переносчика (трансмиттера), который освобождается в пресинаптической области и открывает на постсинаптической мембране ионные каналы, что ведет к возникновению там электрического потенциала.

2. В синаптических везикулах пресинаптических окончаний находятся химические вещества — переносчики, т.е. трансмиттеры. Потенциал действия, достигая нервного окончания, деполяризует его мембрану, что приводит к появлению входящего Ca^{2+}-тока. Ионы Ca^{2+} вызывают процесс слияния везикул с пресинаптической мембраной, в результате чего везикулы выбрасывают свое содержимое в синаптическую щель.

3. Освобожденный трансмиттер диффундирует от пресинаптической мембраны к постсинаптической и связывается там с белком, который образует ионный канал (ионотропный ионный канал). Изменение конформации белка приводит к открытию ионного канала.

4. Рецепторы, в которых открытие ионного канала связано с подключением вторичных мессенджеров, называют метаботропными.

5. Трансмиттер, открыв канал, вызывает к возникновению возбуждающего постсинаптического потенциала, тормозного постсинаптического потенциала или миниатюрного потенциала концевой пластинки.

6. После наступления эффекта трансмиттера он может ферментативно разрушаться или подвергаться обратному захвату пресинаптическими окончаниями или клетками глии.

Вопросы для повторения

1. Опишите механизм освобождения трансмиттера из пресинаптической области.

2. В чем заключается разница между ионотропными и метаботропными рецепторами? Какие механизмы используются для их активации?

3. Охарактеризуйте механизм возникновения возбуждающего или тормозного постсинаптических потенциалов или миниатюрного потенциала концевой пластинки.

4. Что подразумевается под терминами «агонисты» и «антагонисты»?

5. В чем заключается разница между холинергическими синапсами никотинового и мускаринового типов?

6. В чем заключается разница между конкурентными и неконкурентными блокаторами?

7. Какие соединения используются в качестве трансмиттеров?



HOWARD C. KUTCHAI

Раздел IV

МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ВТОРИЧНЫЕ МЕССЕНДЖЕРЫ И ПУТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

ГЛАВА 22

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Основные клеточные процессы регулируются различными веществами. Некоторые из них, например стероидные гормоны, проникают в клетку и влияют на транскрипцию определенных генов. Другие регуляторные вещества действуют, оставаясь снаружи. В этой главе обсуждаются именно они вместе с их путями передачи сигнала и механизмами влияния на клеточные процессы.

Первый этап действия внеклеточного регуляторного вещества — его связывание со специфичными белковыми рецепторами на наружной поверхности плазматической мембраны клетки-мишени. Именно так работают, например, нейромедиаторы, которые обсуждались в разд. III. Их рецепторы представляют собой лигандуправляемые ионные каналы, а ответ клетки выражается в появлении трансмембранного лигандиндуцированного ионного тока. В этом случае ионный канал служит одновременно рецептором и эффектором действия регуляторных веществ.

22.1. ПУТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

Между связыванием большинства регуляторных молекул с мембранным рецептором и окончательной реакцией клетки, т. е. изменением ее работы, вклиниваются сложные серии событий. Внеклеточные регуляторные молекулы оказывают воздействие на клетки через определенные пути передачи сигнала. При этом связывание регуляторного вещества с его рецептором на плазматической мембране изменяет активность определенных клеточных белков, а это, в конечном итоге, и приводит к нужному эффекту. Регуляторные вещества довольно разнообразны, однако путей передачи сигнала сравнительно немного. Вместе с тем наши знания о путях передачи сигнала расширяются так быстро, что детальное обсуждение этой темы выходит за рамки настоящего учебника. Мы остановимся лишь на наиболее распространенных и понятных путях передачи сигнала, прежде всего на тех, которые будут упомянуты в следующих главах.

22.2. ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Регуляторные вещества, рассматриваемые в этом разделе, принято подразделять на эндокринные, нейрокринные и паракринные. **Эндокринные регуляторы (гормоны)** выделяются эндокринными клетками в кровь и переносятся ею к клеткам-мишеням, которые могут находиться в любом участке организма. **Нейрокринные регуляторы** выделяются нейронами в непосредственной близости от клеток-мишеней. Речь идет о нейротрансмиттерах, а также большинстве нейромодуляторов, обсуждавшихся в разд. III. **Паракринные вещества** выделяются несколько дальше от мишеней, но все же достаточно близко к ним, чтобы достичь рецепторов путем диффузии. Например, гистамин является паракринным агонистом желудочной секреции HCl. Он выделяется энтерохромаффиноподобными клетками (ECL-клетки) слизистой желудка и диффундирует от них к париетальным клеткам, вырабатывающим кислоту.

Паракринные вещества секретируются одним типом клеток, а действуют на другой. Однако в некоторых случаях регуляторы предназначены тем клеткам, которые их выделили, или соседним, относящимся к тому же типу. Это называется **аутокринной регуляцией**. Например, некоторые нервные окончания выделяют аутокринные вещества, связывающиеся с рецепторами на их же мембране, что влияет на последующее высвобождение нейротрансмиттера.

Резюме

1. Многие регуляторные вещества действуют на клеточные процессы посредством передачи сигнала.
2. Регуляторные вещества подразделяют на эндокринные, нейрокринные и паракринные.
3. Эндокринные регуляторы (гормоны) выделяются эндокринными клетками в кровь и переносятся ею к клеткам-мишеням, находящимся в любом участке организма.
4. Нейрокринные регуляторы выделяются нейронами в непосредственной близости от клеток-мишеней. Это нейротрансмиттеры и нейромодуляторы.
5. Паракринные вещества выделяются несколько дальше от мишеней, но все же достаточно близко к ним, чтобы достичь рецепторов путем диффузии.

Вопросы для повторения

1. Что такое пути передачи сигнала?
2. Как подразделяются внеклеточные регуляторные вещества?

ГЛАВА 23

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

В этой главе мы вкратце охарактеризуем некоторые из важнейших известных на сегодняшний день путей передачи сигнала, а далее более детально опишем каждый из них.

23.1. ПУТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА С УЧАСТИЕМ ПРОТЕИНКИНАЗ И ПРОТЕИНФОСФАТАЗ

Зачастую последним этапом передачи сигнала является фосфорилирование определенных эффекторных белков. Этот процесс ведет к усилению или подавлению их активности, что, в свою очередь, определяет необходимую организму клеточную реакцию. **Протеинкиназы** фосфорилируют белки, а **протеинфосфатазы** дефосфорилируют, т. е. отщепляют фосфатные группы. Степень фосфорилирования белка зависит от сбалансированной активности соответствующих протеинкиназ и протеинфосфатаз.

Передача сигнала часто осуществляется путем изменения протеинкиназной активности в результате связывания регуляторной молекулы (обычно называемой **агонистом**) с ее мембранным рецептором. Основные классы протеинкиназ, активируемых агонистами, представлены на рис. 23.1.

Активность внутриклеточных протеинкиназ регулируется рецептором не прямо, а через **вторичные мессенджеры** (вторичные посредники), в роли которых могут выступать, например, **циклический АМФ (цАМФ)**, **циклический ГМФ (цГМФ)**, Ca^{2+}, **инозитол-1,4,5-трисфосфат** (IP_3) и **диацилглицерины (DAG)**. В клетках представлены протеинкиназы, модулируемые каждым из перечисленных веществ. При этом связывание агониста с мембранным рецептором часто изменяет внутриклеточный уровень вторичного мессенджера, что, в свою очередь, отражается на активности протеинкиназы. Ниже мы рассмотрим некоторые из этих вторичных мессенджеров и протеинкиназы, которые ими модулируются.

Клетки содержат протеинкиназы, активность которых повышается такими вторичными мессенджерами, как цАМФ и цГМФ. Эти протеинкиназы называются соответственно цАМФ-зависимые и цГМФ-зависимые протеинкиназы.

Активность **кальмодулинзависимых протеинкиназ** повышается, когда они связываются с комплексом,

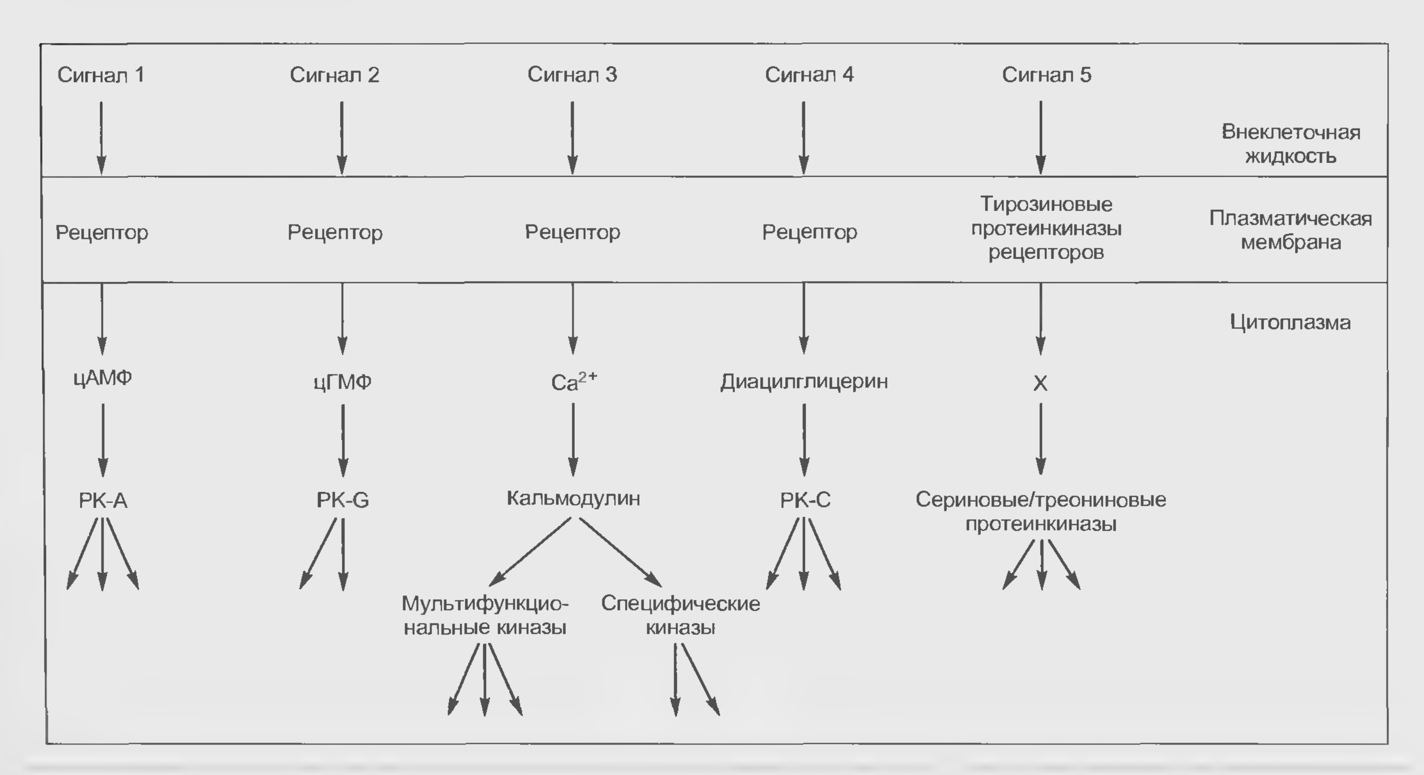


Рис. 23.1. Зачастую конечным этапом трансдукции сигнала является фосфорилирование эффекторного белка протеинкиназой. На схеме показаны пять основных путей у клеток млекопитающих, которые вовлекают протеинкиназы, изображенные на этой диаграмме (PK-A — цАМФ-зависимая протеинкиназа; PK-G — цГМФ-зависимая протеинкиназа; PK-C — протеинкиназа C; X — пути сигнальной трансдукции, описанные ниже) (с изменениями из Cohen P: *Trends Biochem. Sci.* 17:408, 1992)

состоящим из Ca^{2+} и белка под названием **кальмодулин**. Кальмодулин — это белок с молекулярным весом 16700. Он присутствует во всех клетках, иногда составляя до 1% их общего белкового содержимого. Кальмодулин связывает четыре иона кальция, после чего этот комплекс регулирует активность различных внутриклеточных белков, многие из которых не относятся к протеинкиназам.

Протеинкиназы С — это семейство ферментов, активируемых ионами Ca^{2+}, диацилглицерином, определенными мембранными фосфолипидами или продуктами их расщепления.

Инсулин и многие **факторы роста** связываются с мембранными рецепторами, которые сами являются протеинкиназами. Мы обсудим эти рецепторы, называемые «рецепторы с тирозинпротеинкиназной активностью» ниже.

23.2. ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА, ОПОСРЕДОВАННАЯ G-БЕЛКАМИ

Многие гормоны, нейромодуляторы и другие регуляторные молекулы влияют на клеточные процессы через пути передачи сигнала с участием **гетеротримерных ГТФ-связывающих белков**, или просто **G-белков** (существует другой класс ГТФ-связывающих белков — мономерные ГТФ-связывающие белки, которые описываются ниже). G-белок - это молекулярный переключатель (рис. 23.2), существующий в одном из двух состояний. Во «включенном», т.е. активированном, состоянии у него повышенное сродство к ГТФ, а в выключенном (*off*), т.е. инактивированном, — к ГДФ. Когда молекулы агониста связываются с ними, некоторые мембранные рецепторы взаимодействуют с G-белками, чтобы способствовать их переходу в активное состояние путем связывания ГТФ. Активированный таким образом G-белок может затем взаимодействовать со многими **эффекторными белками**, прежде всего ферментами или ионными каналами, изменяя их активность. В то же время активированный G-белок имеет ГТФазную активность, так что связанный ГТФ постепенно гидролизуется до ГДФ, а сам белок возвращается при этом в неактивное состояние (см. рис. 23.2).

Среди важнейших мишеней активированных G-белков есть молекулы, изменяющие клеточную концентрацию вторичных мессенджеров — цАМФ, цГМФ, Ca^{2+}, IP_3 и диацилглицерина (рис. 23.3). Опосредованные G-белками механизмы относятся к мощным модуляторам активности **аденилатциклазы** и **цГМФ-фосфодиэстеразы** — ферментов, отвечающих, соответственно, за синтез цАМФ и расщепление цГМФ. Ca^{2+}-каналы могут модулироваться непосредственно G-белками или опосредованно зависимыми от вторичного мессенджера протеинкиназами. Еще к модулируемым G-белками эффекторам относятся некоторые K^+-каналы, а также фосфолипазы С, A_2 и D.

В общих чертах пути передачи сигнала с участием G-белков — протеинкиназ включают следующие этапы (см. рис. 23.3).

1. Гормон или иная регуляторная молекула связывается с рецептором на плазматической мембране.

2. Связанный с лигандом рецептор, взаимодействуя с G-белком, активирует его, и активированный G-белок связывает ГТФ.

3. Активированный G-белок взаимодействует с одним или несколькими следующими соединениями: аденилатциклазой, цГМФ-фосфодиэстеразой, Ca^{2+}- или K^+-каналами или фосфолипазами С, A_2, D. При этом он активирует или ингибирует их.

4. Внутриклеточный уровень одного или нескольких вторичных мессенджеров, таких как цАМФ, цГМФ, Ca^{2+}, IP_3 или диацилглицерин, возрастает или снижается.

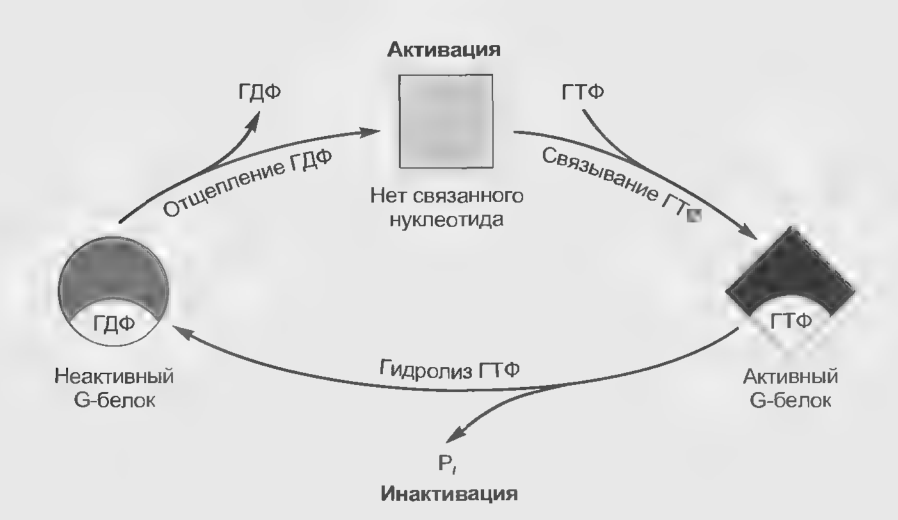


Рис. 23.2. Цикл изменения активности ГТФ-связывающего белка (G-белка). Неактивная форма G-белка (кружок) связана с ГДФ Взаимодействие G-белка с присоединившим лиганд рецептором вызывает конформационное изменение, ведущее к отщеплению ГДФ и связыванию ГТФ. ГТФ-связанная форма G-белка (ромб) — активная форма, которая взаимодействует с эффекторными белками, например, аденилатциклазой и ионными каналами, чтобы изменить их активность. G-белок обладает ГТФазной активностью. Гидролиз ГТФ возвращает G-белок обратно в его неактивное состояние

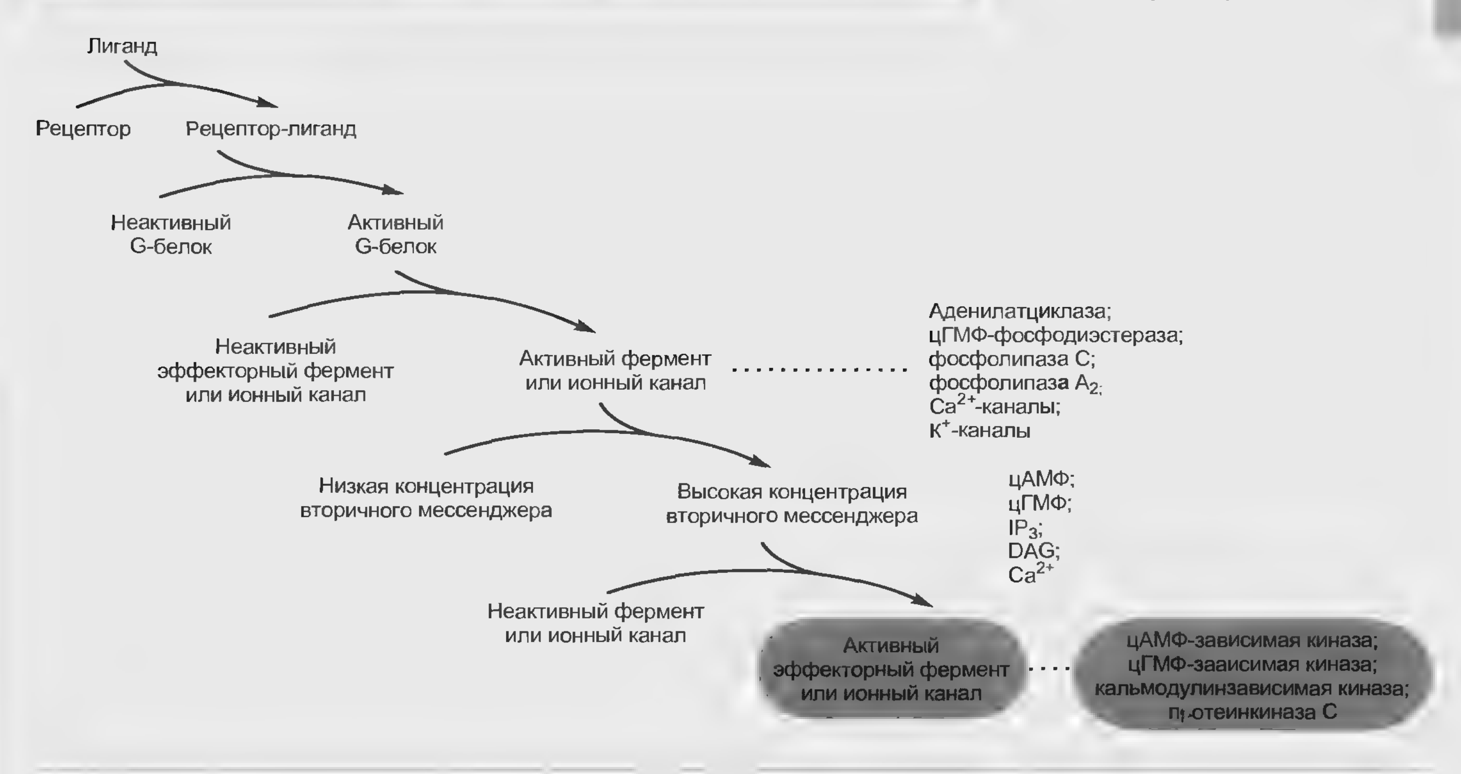


Рис. 23.3. Схема каскада путей передачи сигнала, при которой связывание внеклеточного лиганда (например, пептидного гормона) со своим рецептором активирует G-белок, а это поэтапно ведет к активации или инактивации ионного канала, протеинкиназы или фосфолипазы. На каждом этапе каскада может происходить усиление сигнала. На нашей схеме для простоты показано, что связывание рецептора с лигандом вызывает повышение концентрации вторичного мессенджера, что активирует фермент или ионный канал. В реальности существует большое число случаев, когда при связывании лиганда с рецептором концентрация вторичного мессенджера падает или когда увеличение концентрации вторичного мессенджера приводит к инактивации фермента или ионного канала

5. Увеличение или уменьшение концентрации вторичного мессенджера влияет на активность одной или нескольких зависимых от него протеинкиназ, таких как цАМФ-зависимая протеинкиназа, цГМФ-зависимая протеинкиназа, кальмодулинзависимая протеинкиназа, протеинкиназа C. Изменение концентрации вторичного мессенджера активирует ионный канал.

6. Изменяется уровень фосфорилирования фермента или ионного канала, или активность ионного канала, и это обусловливает конечный ответ клетки.

23.3. МЕМБРАННЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ И ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА

Другой класс внеклеточных агонистов связывается с рецепторами, которые активируют посредством G-белка, называемого G_q, β-изоформу **фосфолипазы C**. Она расщепляет фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (фосфолипид, в малых количествах присутствующий в плазматической мембране) на **инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3)** и диацилглицерин (рис. 23.4). Оба вещества, IP_3 и диацилглицерин, относятся к вторичным мессенджерам. IP_3, связываясь со специфичными лигандзависимыми Ca^{2+}-каналами эндоплазматического ретикулума, высвобождает из него Ca^{2+}, т.е. повышает концентрацию Ca^{2+} в цитозоле. Ca^{2+}-каналы эндоплазматического ретикулума вовлечены в электромеханическое сопряжение в скелетной и сердечной мышце. Диацилглицерин вместе с Ca^{2+} активирует другой важный класс протеинкиназ — **протеинкиназу C**. К ее субстратам относятся, например, белки, участвующие в регуляции клеточного деления.

Некоторые агонисты посредством G-белков активируют **фосфолипазу A_2 (PLA_2)** и **фосфолипазу D**. Эти ферменты действуют на мембранные фосфолипиды, и продукты их реакций могут активировать протеинкиназу C (см. ниже). В частности, PLA_2 отщепляет от фосфолипидов находящуюся во втором положении жирную кислоту. Вследствие того что некоторые фосфолипиды содержат в этом положении арахидоновую кислоту, их вызванное PLA_2 расщепление освобождает значительное количество этой кислоты. Сама по себе она является эффекторной молекулой, кроме того, служит предшественником для внутриклеточного синтеза **простагландинов**, **простациклинов**, **тромбоксанов** и **лейкотриенов** — важных классов мощных регуляторных молекул. Арахидоновая кислота также образуется из продуктов расщепления диацилглицеринов.

Простагландины, простациклины и тромбоксаны синтезируются из арахидоновой кислоты **циклооксигеназнозависимым путем**, а лейкотриены — **липоксигеназнозависимым**. Один из противовоспалительных эффектов кортикостероидов заключается как раз в ингибировании PLA_2, которая освобождает арахидоновую кислоту из фосфолипидов. Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства ингибируют окисление арахидоновой кислоты циклооксигеназой.

G_q
Фосфолипаза Cβ
Диацилглицерин
Протеинкиназа C
Фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат
Плазматическая мембрана
Ca^{2+}
IP_3
Ca^{2+}
Эндоплазматический ретикулум

Рис. 23.4. Активация путей передачи сигнала за счет гидролизов инозитолфосфолипидов плазматической мембраны. Некоторые агонисты, связываясь с рецептором, активируют G_q-гетеротримерные G-белки. Активированный G_q стимулирует активность фосфолипазы Cβ, которая гидролизует мембранный фосфолипид фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат. Это приводит к освобождению IP_3 и диацилглицерина. Оба вещества являются вторичными мессенджерами. IP_3 связывается со специфичным Ca^{2+}-каналом в мембране эндоплазматического ретикулума, приводя к выходу из него Ca^{2+}. Диацилглицерин вместе с Ca^{2+} активирует протеинкиназу C, которая фосфорилирует важные эффекторные белки клетки

23.4. ТИРОЗИНОВЫЕ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

Еще одно семейство мембранных рецепторов, уже не сопряженных с G-белками, состоит из белков с собственной **тирозинпротеинкиназной активностью**. Связывание с ними агониста (например, фактора роста) стимулирует тирозинкиназную активность, которая фосфорилирует специфичные белки-эффекторы по определенным тирозиновым остаткам. Другие, обсуждавшиеся выше, протеинкиназы фосфорилируют белки

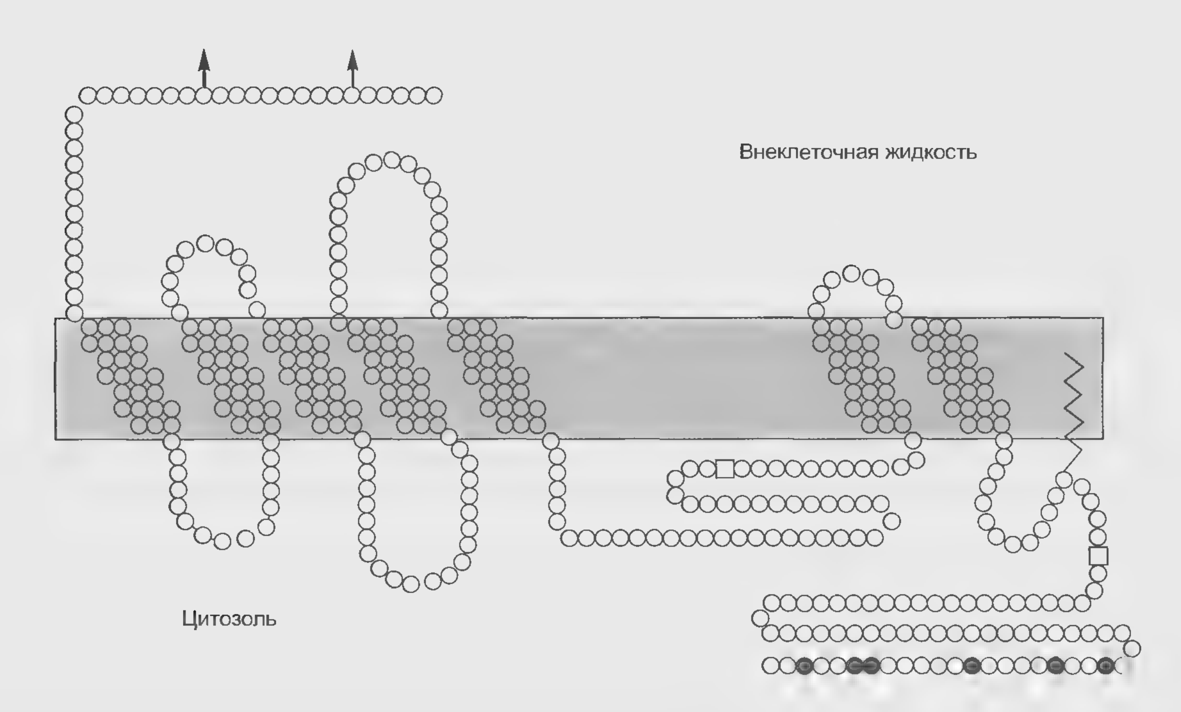


Рис. 23.5. Предполагаемая структура β_2-адренергического рецептора человека. Стрелками указаны места N-гликозирования внеклеточного домена. Фосфорилирование рецептора способствует его десенситизации (т. е. ослаблению реакции при связывании агониста). Цветными кружочками обозначены сериновые и треониновые остатки вблизи C-конца, фосфорилирующиеся киназой β-адренергических рецепторов. Цветной квадратик показывает аминокислоты, которые фосфорилируются цАМФ-зависимой протеинкиназой. Цветной зигзаг соответствует ковалентно присоединенной пальмитиновой кислоте (с изменениями из Dohlman H. G. et al: *Annu. Rev. Biochem.* 60:653 1991)

только по остаткам серина и треонина. Рецепторы для гормона инсулина и многих факторов роста – это тирозинкиназы. Большинство рецепторов для факторов роста димеризуются, когда фактор роста связывается с ними. Именно димеризация рецептора ведет к появлению у него тирозинкиназной активности. Активированные рецепторы часто фосфорилируют сами себя (автофосфорилирование).

23.5. МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С G-БЕЛКАМИ

Мембранные рецепторы, опосредующие агонистзависимую активацию G-белков, составляют особое семейство, в котором более 500 представителей. К нему относятся α- и β-адренергические, мускариновые (ацетилхолиновые), серотониновые, аденозиновые, обонятельные рецепторы, родопсин, а также рецепторы для большинства пептидных гормонов. Представители семейства рецепторов, связанных с G-белками, имеют семь трансмембранных α-спиралей (рис. 23.5), каждая из которых содержит 22 – 28 преимущественно гидрофобных аминокислот.

Для некоторых лигандов, например ацетилхолина, адреналина, норадреналина и серотонина, существуют разные подтипы связанных с G-белками рецепторов. Зачастую они различаются сродством к конкурентным агонистам и антагонистам.

Остальная часть данного раздела посвящена более детальному описанию перечисленных механизмов этих путей сигнальной трансдукции.

Резюме

1. Часто последним этапом сигнальной трансдукции является фосфорилирование определенных эффекторных белков. Протеинкиназы фосфорилируют белки, а протеинфосфатазы их дефосфорилируют, т.е. отщепляют фосфатные группы. Степень фосфорилирования белка зависит от сбалансированной активности соответствующих протеинкиназ и протеинфосфатаз.

2. Активность внутриклеточных протеинкиназ регулируется рецептором не прямо, а через вторичные мессенджеры, в роли которых могут выступать, например, цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3) и диацилглицерин (DAG).

3. Многие гормоны, нейромодуляторы и другие регуляторные молекулы влияют на клеточные процессы через пути сигнальной трансдукции с участием гетеротримерных ГТФ-связывающих белков, или просто G-белков.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о сигнальной трансдукции, опосредованной G-белками.

2. Опишите цикл «активация – инактивация» гетеротримерного G-белка.

3. Что представляют собой тирозиновые протеинкиназы?

24 ГЛАВА
ГТФ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ (G-БЕЛКИ)

Как уже говорилось, ГТФ-связывающие белки (G-белки) связывают и гидролизуют ГТФ. Они служат молекулярными переключателями, регулирующими множество внутриклеточных процессов. Активная форма G-белка отличается высоким сродством к ГТФ (см. рис. 23.2). Обладая собственной ГТФазной активностью, G-белки гидролизуют ГТФ, переходя при этом в неактивную ГДФ-связанную форму. Активные G-белки, связываясь и модифицируя активность определенных ферментов и ионных каналов, модулируют множество жизненно важных клеточных процессов. Известно два класса G-белков — гетеротримерные G-белки и мономерные ГТФ-связывающие белки (называемые также малыми G-белками, или белками с низким молекулярным весом).

24.1. ГЕТЕРОТРИМЕРНЫЕ G-БЕЛКИ

Гетеротримерный G-белок состоит из трех субъединиц: α (40000 – 45000 Да), β (около 37000 Да) и γ (8000 – 10000 Да). Сейчас известно около 20 различных генов, которые кодируют эти субъединицы, в том числе не менее четырех генов для β-субъединиц и примерно семь для γ-субъединиц млекопитающих. Функция и специфичность G-белка обычно, хотя и не всегда, определяются его α-субъединицей. У большинства из них субъединицы β и γ прочно связаны между собой. Некоторые гетеротримерные G-белки и пути трансдукции, в которых они задействованы, перечислены в табл. 24.1.

Гетеротримерные G-белки служат посредниками между рецепторами плазматической мембраны для более 100 внеклеточных регуляторных веществ (гормонов, нейромодуляторов) и внутриклеточными процессами, которые они контролируют. Связывание регуляторного вещества с его рецептором активирует G-белок, а тот либо активирует, либо ингибирует фермент или ионный канал.

В большинстве G-белков α-субъединица представляет собой «рабочий элемент» гетеротримерных G-белков (рис. 24.1). Активация большинства G-белков приводит к конформационному изменению этой субъединицы. Неактивные G-белки существуют главным образом в форме αβγ-гетеротримеров с ГДФ в участках, связывающих нуклеотид. Взаимодействие гетеротримерных

Таблица 24.1

Некоторые гетеротримерные ГТФ-связывающие белки млекопитающих, классифицированные на основе их α-субъединиц*

G-белок	Активирующие рецепторы	Эффектор	Сигнальный путь
G_s	Для адреналина, норадреналина, гистамина, глюкагона, АКТГ**, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тиреотропного гормона и др.	Аденилатциклаза Ca^{2+}-каналы	↑ цАМФ ↑ Вход в клетку Ca^{2+}
G_{olf}	Пахучих веществ	Аденилатциклаза	↑ цАМФ (обоняние)
G_{t1} (палочки)	Фотонов	цГМФ-фосфодиэстераза	↓ цГМФ (зрение)
G_{t2} (колбочки)	Фотонов	цГМФ-фосфодиэстераза	↓ цГМФ (цветовое зрение)
G_{i1}, G_{i2}, G_{i3}	Норадреналина, простагландинов, опиодов, ангиотензина, многих пептидов	Аденилатциклаза Фосфолипаза С Фосфолипаза A_2 K^+-каналы	↑ цАМФ ↑ Инозитолтрифосфат, диацилглицерин, Ca^{2+} Высвобождение арахидоновой кислоты Поляризация мембраны
G_q	Ацетилхолина, адреналина	Фосфолипаза Сβ	↑ Инозитолтрифосфат, диацилглицерол, Ca^{2}

* В каждом классе α-субъединиц различают несколько изоформ. Идентифицировано более чем 20 α-субъединиц.
**АКТГ – адренокортикотропный гормон.
С изменениями из Bourne H. R., Sanders D. A., McCormick F.: *Nature*, 348:125, 1990.

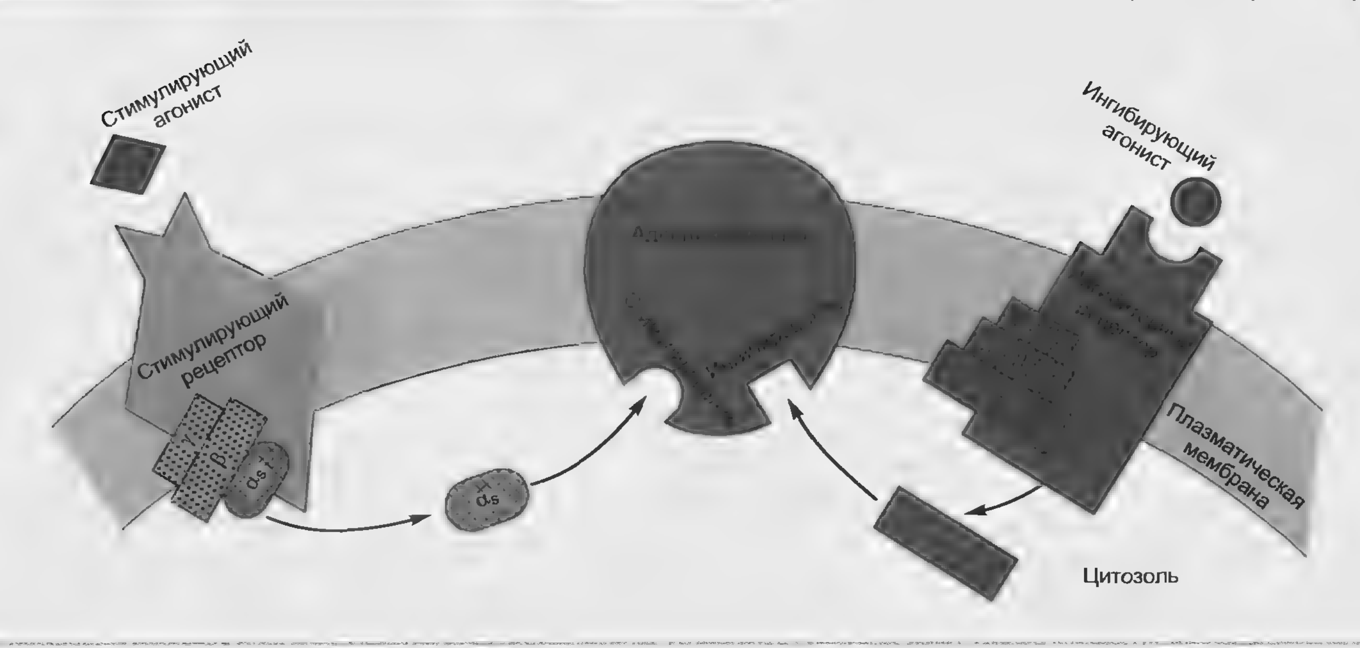


Рис. 24.1. Аденилатциклаза может быть стимулирована или ингибирована через пути передачи сигнала. Рецепторы для агонистов, стимулирующие аденилатциклазу, активируют G_s-белки, у которых α_s-субъединица отсоединяется от $\beta\gamma$ и затем взаимодействует с аденилатциклазой, стимулируя ее; рецепторы для агонистов, угнетающие активность аденилатциклазы, — G_i-белки, у которых α_i-субъединица ингибирует аденилатциклазу

G-белков с присоединившим лиганд рецептором ведет к преобразованию α-субъединицы в активную форму, которая имеет повышенное сродство к ГТФ и пониженную аффинность к βγ-комплексу. В результате активированная α-субъединица освобождает ГДФ, присоединяет ГТФ, а затем диссоциирует от βγ-димера. У большинства G-белков диссоциированная α-субъединица взаимодействует с эффекторными белками при передаче сигнала. Однако у некоторых из них освободившийся βγ-димер может быть ответственным за все или некоторые эффекты рецепторлигандного комплекса.

24.1.1. Регуляция аденилатциклазы

Циклический АМФ (цАМФ) — первый из открытых вторичных мессенджеров. Регуляция аденилатциклазы, фермента, который продуцирует цАМФ, считается классическим путем передачи сигнала, обусловленным G-белками.

Аденилатциклаза является основой для позитивного или негативного контроля путей передачи сигнала, которые обусловлены G-белками (см. рис. 24.1). При позитивном контроле связывание стимулирующего лиганда, например, адреналина, действующего через β-адренергические рецепторы, ведет к активации гетеротримерных G-белков с α-субъединицей типа α_s (*s* означает стимуляцию). Активация G-белков G_s-типа посредством связывания с лигандов с рецептором приводит к тому, что его α_s-субъединица связывает ГТФ и затем диссоциирует от βγ-димера.

Другие регуляторные вещества, такие как адреналин, действующий через α_2-рецепторы, и аденозин, действующий через α_1-рецепторы, участвуют в негативном или ингибирующем контроле аденилатциклазы. Эти регуляторные вещества активируют тип G_i-белков, которые имеют α-субъединицу типа α_i (*i* означает ингибирование). Связывание ингибирующего лиганда с его рецептором активирует G_i-тип G-белков и вызывает диссоциацию его α_i-субъединицы от βγ-димера. Активированная α_i-субъединица связывается с аденилатциклазой и подавляет ее активность. Кроме того, βγ-димеры могут связывать свободные α_s-субъединицы, чем дополнительно подавляют стимуляцию аденилатциклазы, блокируя действие стимулирующих лигандов.

24.1.2. Холера

Холера — это инфекция, вызывающая диарею, которая может быстро привести к обезвоживанию организма и смерти. Диарея возникает в результате действия токсина, продуцируемого холерным вибрионом (Vibrio cholerae). Компонент холерного токсина проникает в клетку и катализирует ковалентное связывание АДФ-рибозы с α-субъединицей G_s-белка. В результате G_s стойко активируется и постоянно стимулирует аденилатциклазу. Вследствие этого концентрация цАМФ постоянно повышена. Щеточная кайма мембраны, смотрящая в просвет тонкой кишки, содержит хлорные каналы, которые открываются, когда уровень цАМФ повышается. Постоянная активация этих Cl^--каналов приводит к выходу в просвет тонкой кишки Cl^-, Na^+ и H_2O. Результатом этого является постоянная водная диарея, достигающая 20 л в день.

24.1.3. Прямая модуляция ионных каналов G-белками

В разд. II и III обсуждались некоторые лигандуправляемые ионные каналы, напрямую модулируемые внеклеточными агонистами, например ацетилхолином

или GABA. Работа других ионных каналов регулируется механизмами с участием вторичных мессенджеров, в которые вовлечены и G-белки. Их регуляция происходит после активации G-белков на втором этапе каскада передачи сигнала.

Однако работа некоторых ионных каналов модулируется G-белками непосредственно, т. е. без участия вторичных мессенджеров. Например, связывание ацетилхолина с мускариновыми M_2-рецепторами сердца и некоторых нейронов ведет к активации особого класса K^+-каналов. В данном случае связывание ацетилхолина с мускариновым рецептором ведет к активации G_i-белка. Его активированная α_i-субъединица затем отделяется от $\beta\gamma$-димера, а он напрямую взаимодействует с особым классом K^+-каналов, повышая вероятность их пребывания в открытом состоянии. Связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами, повышающее K^+-проводимость пейсмекерных клеток в синоатриальном узле сердца, — один из главных механизмов, посредством которого парасимпатические нервы вызывают замедление частоты сердечных сокращений.

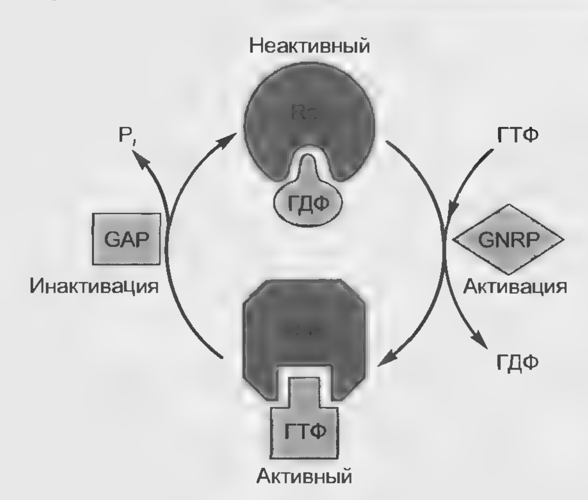


Рис. 24.2. Цикл активации Ras — мономерного ГТФ-связывающего белка. Другие мономерные ГТФ-связывающие белки имеют сходный цикл активации. Активация Ras стимулируется GNRP (гуанинннуклеотидосвобождающий протеин), который способствует связыванию ГТФ и освобождению ГДФ, таким образом активируя малые G-белки. Инактивация Ras обеспечивается GAP (активирующим ГТФазу белком), который стимулирует гидролиз связанного ГТФ, таким образом инактивируя Ras

24.2. МОНОМЕРНЫЕ ГТФ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ

Клетки содержат еще одно семейство ГТФ-связывающих белков — **мономерные** ГТФ-связывающие белки. Они также известны как **G-белки с низким молекулярным весом**, или **малые G-белки** (молекулярный вес 20 000 – 35 000 Да). В табл. 24.2 перечислены основные подклассы мономерных ГТФ-связывающих белков и некоторые из их свойств. Ras- и Rho-подобные мономерные ГТФ-связывающие белки участвуют в передаче сигнала от тирозинкиназы, являющейся рецептором фактора роста, на внутриклеточные эффекторы. Среди процессов, регулируемых путями передачи сигнала, в которые вовлечены мономерные ГТФ-связывающие белки, можно назвать элонгацию полипептидной цепи в ходе белкового синтеза, пролиферацию и дифференцировку клеток, их злокачественное перерождение, контроль актинового цитоскелета, связь между цитоскелетом и внеклеточным матриксом, транспорт везикул между различными органеллами и экзоцитозную секрецию.

Таблица 24.2

Подсемейства мономерных ГТФ-связывающих белков и некоторые регулируемые ими внутриклеточные процессы

Подсемейство	Клеточные эффекты
Ras-подобные белки	Контроль роста и дифференцировки
Rho-подобные белки (включая Rac)	Контроль полимеризации актиновых филаментов и их сборки в специализированные структуры типа фокальной адгезии
Rab-подобные белки	Контроль за везикулярным транспортом путем направления везикул к определенным мембранам
ARF-подобные белки	Регуляция сборки и разборки белков, покрывающих везикулы, и контроль везикулярного транспорта

Мономерные ГТФ-связывающие белки, как и их гетеротримерные аналоги, представляют собой молекулярные переключатели, существующие в двух формах — активированной «включенной» и инактивированной «выключенной» (см. рис. 23.2). Однако активация и инактивация мономерных ГТФ-связывающих белков требует дополнительных регуляторных белков, которые, насколько известно, не требуются для работы гетеротримерных G-белков (рис. 24.2). Мономерные G-белки активируются **освобождающими гуаниновые нуклеотиды белками (GNRP)**, а инактивируются **активирующими ГТФазу белками (GAP)**. Таким образом, возможно, активация и инактивация мономерных связывающих ГТФ белков контролируются сигналами, которые изменяют активность GNRP или GAP быстрее, чем путем прямого воздействия на мономерные G-белки.

24.3. ИОННЫЕ КАНАЛЫ, ЗАВИСИМЫЕ ОТ ВТОРИЧНЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ

Большинство клеточных реакций, использующих связывание с G-белками, происходит с участием зависимых от вторичных мессенджеров протеинкиназ. Однако в некоторых случаях вторичные мессенджеры воздействуют непосредственно на ионный канал, чтобы вызвать ответ. Некоторые клетки содержат класс K^+-кана-

лов, напрямую активируемых уровнем внутриклеточного Ca^{2+}. Эти каналы открываются в ответ на связывание вторичного мессенджера. Когда концентрация внутриклеточного Ca^{2+} растет, **Ca^{2+}-активируемые K^+-каналы** активируются, что ведет к реполяризации или гиперполяризации клетки. Кроме того, вторичными мессенджерами непосредственно регулируется работа ионных каналов зрительных и обонятельных рецепторов.

24.3.1. Зрительная трансдукция

Зрительная трансдукция зависит от цГМФ-зависимых ионных каналов. В темноте уровень цГМФ в клетках-палочках (фоторецепторах, воспринимающих световые лучи в условиях сумеречного зрения) высок. Соответственно **цГМФ-активируемые Na^+-каналы** в плазматической мембране палочек открыты и поступление в клетки-палочки Na^+ поддерживает их деполяризованное состояние. **Родопсин** — один из представителей семейства связанных с G-белками рецепторов. При действии света он активируется, взаимодействует с гетеротримерным G-белком **трансдуцином (G_t)** и активирует его. Активированный трансдуцин взаимодействует с цГМФ-фосфодиэстеразой, резко повышая ее активность, а это, в свою очередь, быстро снижает внутриклеточную концентрацию цГМФ. В итоге цГМФ-активируемые Na^+-каналы закрываются, а палочки гиперполяризуются, чтобы зрительные сигналы были проведены к мозгу.

24.3.2. Обоняние

В передачу сигнала от обонятельных рецепторов вовлечены цАМФ-зависимые ионные каналы. Человек, как и прочие позвоночные, способен различать огромное количество запахов. Многие из пахучих веществ взаимодействуют с рецепторами, связанными с G-белком плазматической мембраны альфакторных рецепторных клеток. Рецептор, воспринимающий запах, активирует G_{olf}-гетеротримерный G-белок. Активированный G_{olf}, в свою очередь, стимулирует аденилатциклазу, чтобы образовать цАМФ. Повышение уровня цАМФ активирует **цАМФ-зависимые Na^+-каналы** в плазматической мембране ольфакторной рецепторной клетки. Вход ионов Na^+ ведет к деполяризации рецептора, которая может запускать потенциал действия в аксоне ольфакторного рецептора.

Резюме

1. ГТФ-связывающий белок активируется путем взаимодействия с рецептором, который присоединил агонист. Это изменяет активность фермента или ионного канала, а в результате — внутриклеточную концентрацию вторичных мессенджеров, например цАМФ, цАГМФ, Ca^{2+}, IP_3, DAG.

2. Известно два класса G-белков — гетеротримерные G-белки и мономерные ГТФ-связывающие белки

3. Гетеротримерные ГТФ-связывающие белки служат посредниками между рецептором, который активируется при связывании агониста, и ферментами или ионными каналами, активность которых модулируется в ответ на связывание агониста.

4. Мономерные ГТФ-связывающие белки являются посредниками между связыванием факторов роста с их тирозиновыми протеинкиназными рецепторами и уменьшают эффекты клеточной пролиферации. Небольшие G-белки регулируют также функцию актинового цитоскелета и внутриклеточный везикулярный транспорт.

5. Многие клеточные процессы регулируются посредством фосфорилирования ферментов и ионных каналов.

Вопросы для повторения

1. Опишите стимуляцию и ингибирование аденилатциклазы гетеротримерными G-белками.

2. Как действует холерный токсин?

3. Что представляет собой прямая модуляция ионных каналов G-белками?



25 ГЛАВА ПРОТЕИНКИНАЗЫ, ЗАВИСИМЫЕ ОТ ВТОРИЧНЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ

Первый представитель вторичных мессенджеров, а именно цАМФ, был открыт при изучении механизмов, связанных с гормональной регуляцией синтеза и расщепления гликогена. Оказалось, что гормональная регуляция метаболизма гликогена требует фосфорилирования ферментов, определяющих скорость ферментативных реакций, которые участвуют в этих метаболических путях через цАМФ-зависимые протеинкиназы.

25.1. цАМФ-ЗАВИСИМАЯ ПРОТЕИНКИНАЗА

В отсутствие цАМФ цАМФ-зависимые протеинкиназы состоят из четырех субъединиц — двух регуляторных и двух каталитических. У большинства типов клеток каталитическая субъединица одна и та же, зато регуляторные субъединицы высокоспецифичны. Присутствие регуляторных субъединиц почти полностью подавляет ферментативную активность комплекса. Таким образом, активация ферментативной активности цАМФ-зависимой протеинкиназы должна происходить за счет отделения регуляторных субъединиц от комплекса.

Активация происходит в присутствии микромолярных концентраций цАМФ. Каждая регуляторная субъединица связывает две его молекулы. Связывание цАМФ индуцирует конформационные изменения в регуляторных субъединицах и снижает аффинность их связывания с каталитическими субъединицами. В результате этого регуляторные субъединицы отделяются от каталитических, и каталитические субъединицы становятся активированными (рис. 25.1). Активная каталитическая субъединица фосфорилирует белки-мишени по определенным сериновым и треониновым остаткам.

Сравнение аминокислотных последовательностей цАМФ-зависимой и других классов протеинкиназ показывает, что, несмотря на сильные различия в их регуляторных свойствах, все эти ферменты высокогомологичны по первичной структуре срединной части молекулы (рис. 25.2). Эта часть содержит АТФ-связывающий домен и активный центр фермента, обеспечивающий перенос фосфата с АТФ на белок-акцептор. Участки киназ за пределами этой каталитической срединной части белка участвуют в регуляции киназной активности.

Определена также кристаллическая структура каталитической субъединицы цАМФ-зависимой протеинкиназы. Каталитическая средняя часть молекулы, имеющаяся у всех известных протеинкиназ, состоит из двух долей. Меньшая содержит необычный АТФ-связывающий участок, а бóльшая — участок присоединения пептида. Многие протеинкиназы имеют также регуляторный участок, называемый **псевдосубстратным доменом**. По аминокислотной последовательности он напоминает фосфорилируемые участки субстратных белков. Псевдосубстратный домен, связываясь с активным центром протеинкиназы, ингибирует фоосфорилирование истинных субстратов протеинкиназы. Активация киназы может включать фосфорилирование или нековалентную аллостерическую модификацию протеинкиназы, необходимую чтобы устранить ингибирующее действие псевдосубстратного домена.

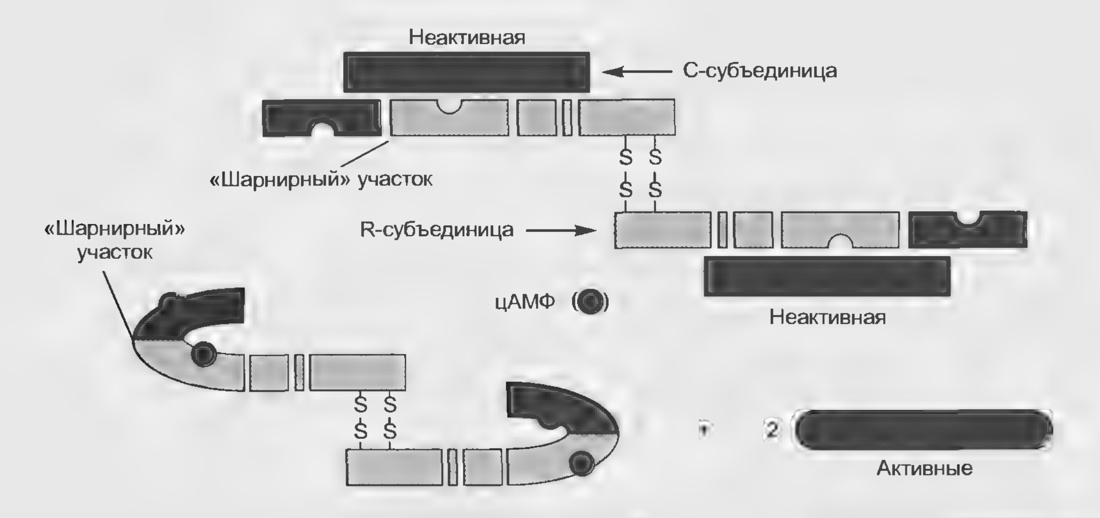


Рис. 25.1. Активация цАМФ-зависимой протеинкиназы. Две регуляторные субъединицы (R-субъединицы) у R_2C_2-комплекса поддерживаются вместе двумя дисульфидными связями Связывание двух молекул цАМФ с каждой R-субъединицей вызывает изгибание «шарнирных» участков R-субъединиц и освобождает две активные каталитические субъединицы (С-субъединицы) (с изменениями из Taylor S.: *J. Biol. Chem.* 264:8443, 1989)

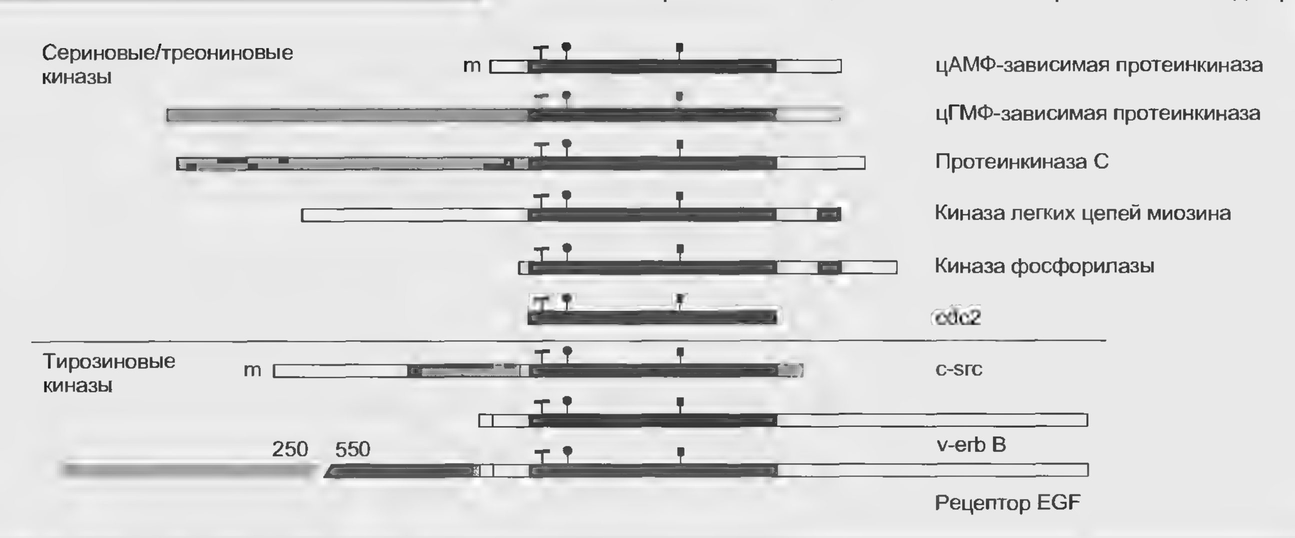


Рис. 25.2. Семейство протеинкиназ. Все известные протеинкиназы имеют общую каталитическую «сердцевину» (темный цвет), которая содержит АТФ-связывающие и пептидсвязывающие домены, а также активный центр, осуществляющий перенос фосфата. Консервативный участок содержит лизин-72 (цветные кружочки), аспартат-184 (цветные квадратики) и богатые глицином петли (маленькие цветные прямоугольники) каталитической субъединицы цАМФ-зависимой протеинкиназы. Участки, важные для регуляции, выделены розовым цветом. Буквой m обозначены места ковалентного присоединения миристиновой кислоты. Эта жирная кислота помогает протеинкиназе прикрепляться к плазматической мембране (с изменениями из Taylor S. et al: *Annu. Rev. Cell. Biol.* 8:429,1992)

25.2. КАЛЬМОДУЛИНЗАВИСИМЫЕ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

Множество важных клеточных процессов, в том числе освобождение нейротрансмиттеров, секреция гормонов и мышечное сокращение, регулируется цитозольным уровнем Ca^{2+}. Один из путей влияния этого иона на клеточные процессы заключается в его связывании с белком кальмодулином. Затем Ca^{2+}-кальмодулиновый комплекс может изменять активность многих различных белков, среди них группу протеинкиназ, включая **кальмодулинзависимую протеинкиназу** (рис. 25.3). Некоторые кальмодулинзависимые протеинкиназы, такие как

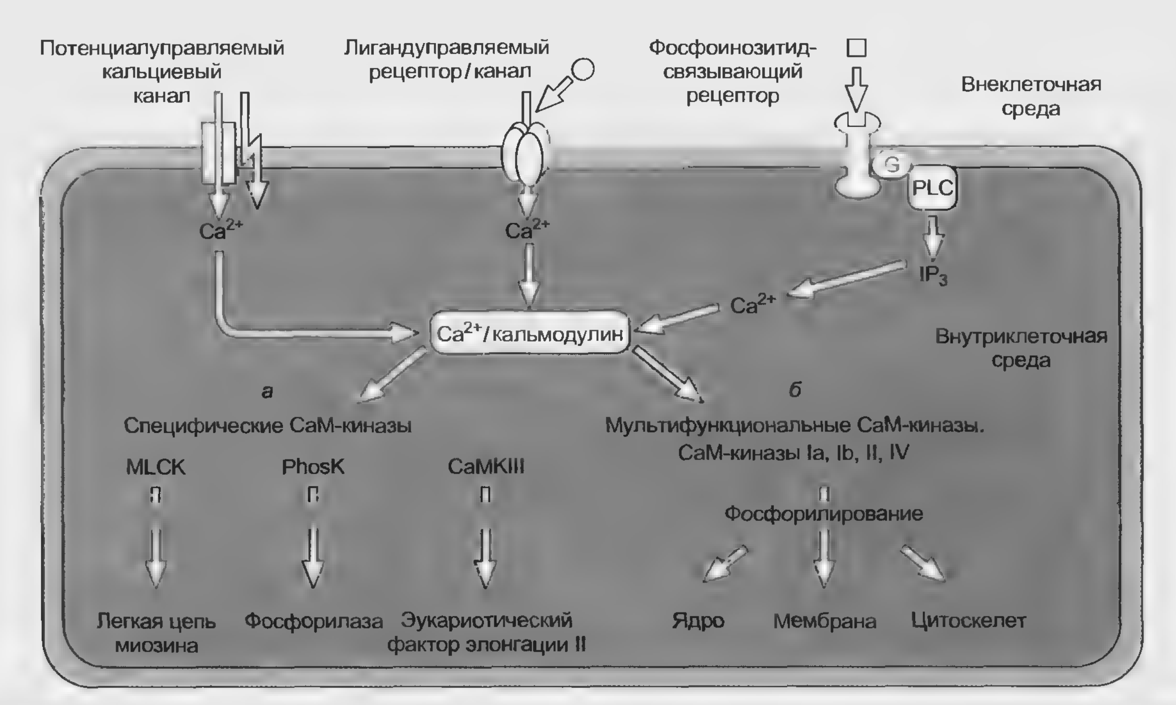


Рис. 25.3. Кальмодулинзависимые протеинкиназы являются финальной стадией многих путей передачи сигналов, которые вызывают повышение уровня цитозольного Ca^{2+}. Тот в свою очередь может повышаться в результате входа Ca^{2+} через потенциалуправляемые или лигандуправляемые ионные каналы, а также при его освобождении из внутренних клеточных хранилищ благодаря IP_3. Комплекс Ca^{2+} с кальмодулином активирует кальмодулинзависимые протеинкиназы. Специфические CaM-зависимые протеинкиназы фосфорилируют специфические эффекторные протеины, например, регуляторные легкие цепи миозина, фосфорилазу и фактор элонгации II. Мультифункциональные кальмодулинзависимые протеинкиназы фосфорилируют многочисленные белки ядра или цитоскелета или мембранные белки (PLC — фосфолипаза С; HLCK — киназа легких цепей миозина; PhosK — киназа фосфорилазы; CaMKIII — кальмодулинзависимая киназа III) (с изменениями из Schulman H.: *Curr. Opin. Cell. Biol.* 5:247, 1993)

киназа легких цепей миозина и киназа фосфорилазы, действуют только на один клеточный субстрат, тогда как другие полифункциональны и фосфорилируют более чем один субстратный белок.

Киназа легких цепей миозина играет важную роль в регуляции сокращения гладких мышц. Повышение цитозольной концентрации Ca^{2+} в их клетках активирует киназу легких цепей миозина. Фосфорилирование регуляторных легких цепей миозина приводит к тому, что сокращение гладкомышечных клеток может быть длительным.

Кальмодулинзависимая протеинкиназа II относится к мажорным белкам нервной системы. В некоторых областях головного мозга на нее приходится до 2 % общего белка. Эта киназа участвует в механизме, при котором увеличение концентрации Ca^{2+} в нервном окончании вызывает освобождение нейротрансмиттера по типу экзоцитоза. Ее главным субстратом служит белок под названием **синапсин I**, присутствующий в нервных окончаниях и связывающийся с наружной поверхностью синаптических везикул. Когда синапсин I связан с везикулами, он предотвращает экзоцитоз. Фосфорилирование синапсина I вызывает его отделение от везикул, позволяя им выбросить нейротрансмиттер в синаптическую щель путем экзоцитоза.

25.3. ПРОТЕИНКИНАЗА С

Протеинкиназа С играет важную роль в контроле определенных клеточных процессов. Например, первичным действием определенных липофильных веществ, содействующих развитию опухолей, прежде всего **форболовых эфиров**, является непосредственная активация протеинкиназы С. Эта активация успешно стимулирует деление клеток многих типов, кроме того, превращает нормальные клетки с контролируемым ростом в «трансформированные», растущие неуправляемо, т.е. напоминающие опухолевые.

Наиболее известный путь активации протеинкиназы С заключается в следующем. В нестимулированной клетке значительное количество этого фермента находится в цитозоле в неактивной форме. При повышении своего цитозольного уровня Ca^{2+} связывается с протеинкиназой С. Это заставляет протеинкиназу С взаимодействовать с внутренней поверхностью плазматической мембраны. Здесь фермент может активироваться диацилглицерином, который образуется при гидролизе фосфатидилинозитолдифосфата. Мембранный фосфатидилсерин также может быть активатором протеинкиназы С, если фермент находится в мембране.

Описано около 10 изоформ протеинкиназы С (табл. 25.1). Хотя некоторые из них присутствуют во многих клетках млекопитающих, подтипы γ и ε обнаружены, главным образом, в определенных клетках ЦНС Подтипы протеинкиназы С различаются не только распределением по организму, но, по-видимому, и механизмами регуляции своей активности (см. табл. 25.1). Некоторые из них связаны с плазматической мембраной в нестимулированных клетках, т.е. не требуют для активации увеличения концентрации кальция. Другие изоформы протеинкиназы С активируются арахидоновой кислотой или прочими ненасыщенными жирными кислотами или лизофосфолипидами.

Первоначальная кратковременная активация протеинкиназы С происходит под действием диацилглицерина, который освобождается, когда фосфолипаза Cβ активируется, а также под влиянием Ca^{2+}, освобожденного из внутриклеточных хранилищ при помощи IP_3 (рис. 25.4). Долго длящаяся активация протеинкиназы С запускается рецепторзависимыми фосфолипазами A_2 и D. Они действуют первично на фосфатидилхолин — основной мембранный фосфолипид. Фосфолипаза A_2 отделяет от него жирную кислоту во втором положе-

Таблица 25.1

Свойства изоформ протеинкиназы С млекопитающих

Группа	Подвид	Молекулярная масса, Да	Активаторы	Тканевая экспрессия
cPKC	α	76799	Ca^{2+}, DAG, PS, FFA, LysoPC	Универсальная
	βI	76790	То же	Некоторые ткани
	βII	76933	»	Многие ткани
	γ	78366	»	Только головной мозг
nPKC	δ	77517	DAG, PS	Универсальная
	ε	83474	DAG, PS, FFA	Головной мозг и др.
	η(L)	77972	Не установлено	Легкие, кожа, сердце
	θ	81571	То же	Скелетные мышцы (в основном)
aPKC	ζ	67740	PS, FFA	Универсальная
	λ	67200	Не установлено	Яичники, семенники и др.

Примечание. DAG — диацилглицерин; PS — фосфатидилсерин; FFA — *цис*-ненасыщенные жирные кислоты; LysoPC — лизофосфатидилхолин.

С изменениями из Asaoka Y. et al: *Trends. Biochem. Sci.* 17:414, 1992.

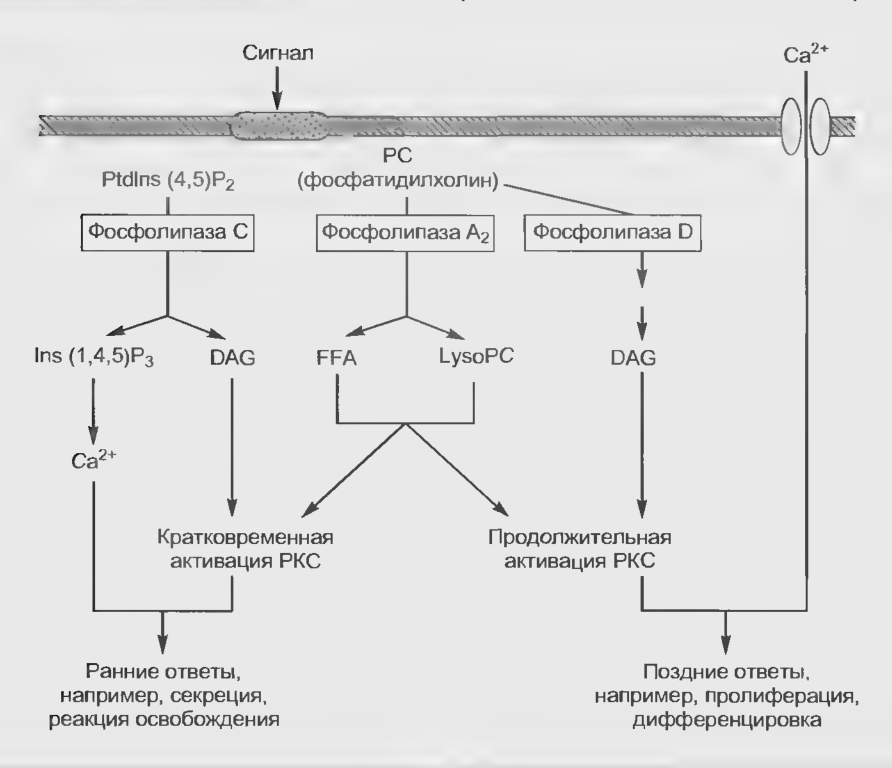


Рис. 25.4. Активация протеинкиназы С (PKC) при расщеплении мембранных фосфолипидов. Ее быструю и кратковременную активацию осуществляет IP_3 [Ins(1,4,5)P_3] и DAG, образующиеся при расщеплении фосфатидилинозитолдифосфата [PtdIns(4,5)P_2] особой рецепторактивируемой фосфолипазой С. Медленная и более продолжительная активация РКС вызывается расщеплением фосфатидилхолина (PC) посредством рецепторактивируемых фосфолипаз A_2 и D. Свободные жирные кислоты (FFA), лизолетицин (lysoPC) и DAG, освобождаемые этими ферментами, действующими на PC, стимулируют РКС (с изменениями из Asaoka Y. et al: *Trends. Biochem. Sci.* 17:414,1992)

ную (обычно ненасыщенную) и лизофосфатидилхолин. Оба эти продукта активируют определенные изоформы протеинкиназы С (см. табл. 25.1). Рецепторзависимая фосфолипаза D расщепляет фосфатидилхолин таким образом, что образуется фосфатидная кислота и холин. Фосфатидная кислота далее расщепляется до диацилглицерина, который участвует в долговременной стимуляции протеинкиназы С.

Резюме

1. Протеинкиназы, зависимые от вторичных мессенджеров, – цАМФ-зависимые протеинкиназы, кальмодулинзависимые протеинкиназы, протеинкиназа С.

2. Повышение концентрации одного или более вторичных мессенджеров может увеличить активность зависимых от них протеинкиназ: цАМФ-зависимой протеинкиназы, цГМФ-зависимой протеинкиназы, кальмодулинзависимой протеинкиназы или протеинкиназы С.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о цАМФ-зависимой протеинкиназе.
2. Что представляют собой кальмодулинзависимые протеинкиназы?
3. Опишите самый известный путь активации протеинкиназы С.

26 ГЛАВА ТИРОЗИНКИНАЗЫ

26.1. РЕЦЕПТОРНЫЕ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

Рецепторами некоторых пептидных гормонов и факторов роста служат белки с гликозилированным внеклеточным доменом, единственным трансмембранным участком и внутриклеточным доменом с тирозинпротеинкиназной активностью. К этому надсемейству пептидных рецепторов относятся рецепторы инсулина и родственных факторов роста, эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста нервов (NGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), колониестимулирующего фактора (CSF), фибробластного фактора роста (FGF), гепатоцитарного фактора роста (HGF) (рис. 26.1). Связывание гормона или фактора роста с его рецептором запускает разнообразные клеточные ответы, включая поступление в цитоплазму Ca^{2+}, увеличение Na^+/H^+-обмена, стимуляцию поглощения аминокислот и сахаров, стимуляцию фосфолипазы Cβ и гидролиз фосфатидилинозитолдифосфата.

Известные рецепторные тирозиновые протеинкиназы подразделяют на восемь подсемейств, четыре из которых представлены на рис. 26.1. Механизм запуска клеточного ответа начинается с присоединения лиганда (гормона или фактора роста) к рецептору, что ведет к димеризации комплексов «лиганд — рецептор». Димеризация повышает аффинность связывания и активирует тирозинпротеинкиназную активность рецептора. Каждый мономер в димере фосфорилирует другие мономеры по многим тирозиновым остаткам. Тирозины, которые фосфорилируются в молекулах рецепторов субфамилии III и IV, находятся в концевой части молекулы.

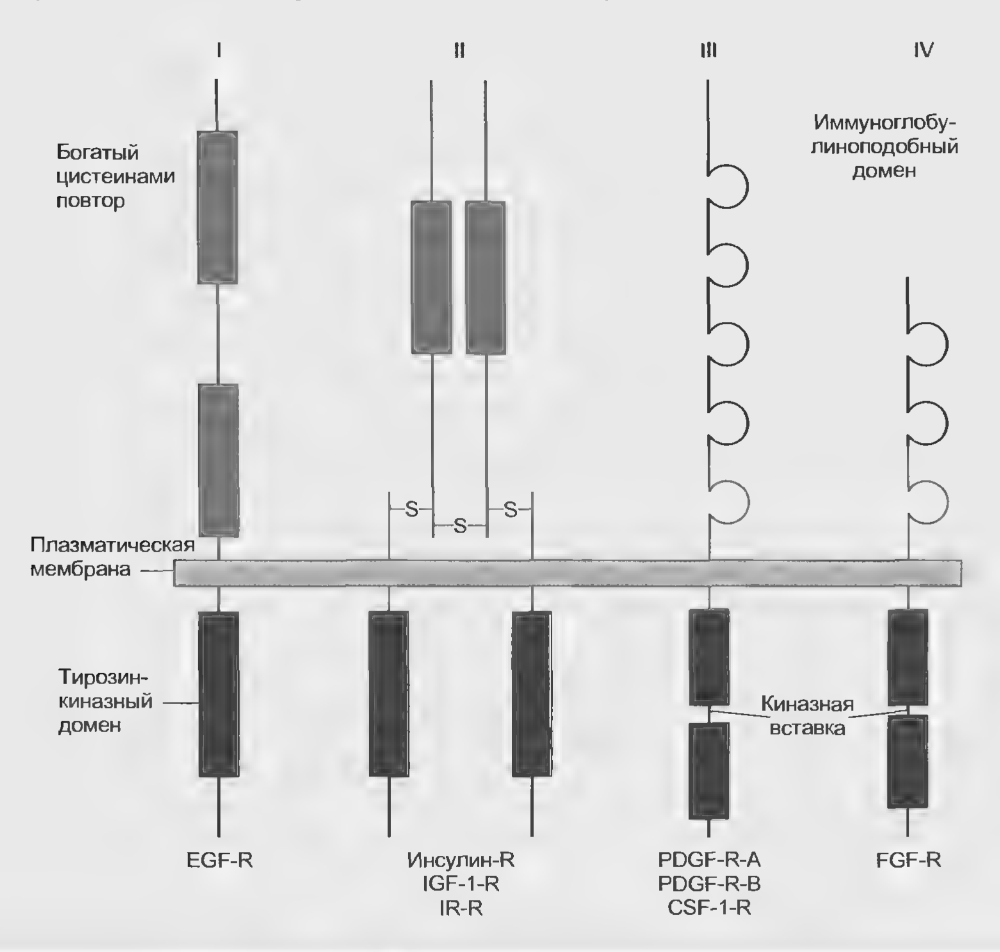


Рис. 26.1. Демонстрируются структуры четырех подсемейств (из восьми известных) рецепторных тирозинпротеинкиназ. Внеклеточные части белков подсемейств I и II содержат домены с богатыми цистеином повторами (розовый цвет). Внеклеточные домены подсемейств III и IV содержат иммуноглобулиноподобные участки (петли). Тирозинпротеинкиназные домены (красный цвет) наиболее консервативны по структуре. Короткий внутриклеточный участок (сильно варьирующий по длине) — так называемая киназная вставка — и карбоксильный хвост белка служат для регуляции протеинкиназной активности (EGF — эпидермальный фактор роста; IGF-1 — инсулин-зависимый фактор роста-1; IR — инсулиноподобный белок; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; CSF-1 — колониестимулирующий фактор-1; FGF — фибробластный фактор роста) (с изменениями из Ullrich A., Schlessinger J.: *Cell.* 61:203, 1990)

В противоположность тирозинкиназным рецепторам фосфорилирование рецепторных белков по серинам или треонинам другими киназами, такими как протеинкиназа С, может снижать активность рецептора тирозинкиназы. В подклассе II рецепторов, относящихся к семейству инсулиновых, нелигандный рецептор существует как дисульфидсвязанный димер, и связывание инсулина приводит к конформационным изменениям обоих мономеров. Это конформационное изменение повышает связывание инсулина и активирует рецепторную тирозинкиназу, что ведет к увеличению автофосфорилирования рецептора.

Вышедшие из-под контроля тирозиновые протеинкиназы играют важную роль в клеточной трансформации и канцерогенезе. У клеток некоторых типов мутация рецептора фактора роста ведет к активному фосфорилированию тирозинов независимо от присутствия или отсутствия этого фактора. Другие опухолевые клетки секретируют фактор роста и продуцируют большее число рецепторов. Эта ситуация ведет к аномально высокому уровню активности тирозиновых протеинкиназ.

Мономерные ГТФ-связывающие белки семейства Ras (см. табл. 24.2) служат посредниками связывания митогенных лигандов и их тирозинпротеинкиназных рецепторов, что запускает внутриклеточные процессы, ведущие к пролиферации клеток. Когда Ras-белки неактивны, клетки не реагируют на факторы роста, действующие через тирозинкиназные рецепторы.

Мутации Ras-белков могут давать сверхактивные формы Ras, которые будут постоянно стимулировать процессы, приводящие к клеточному делению. Обычно эти процессы протекают только в присутствии фак-

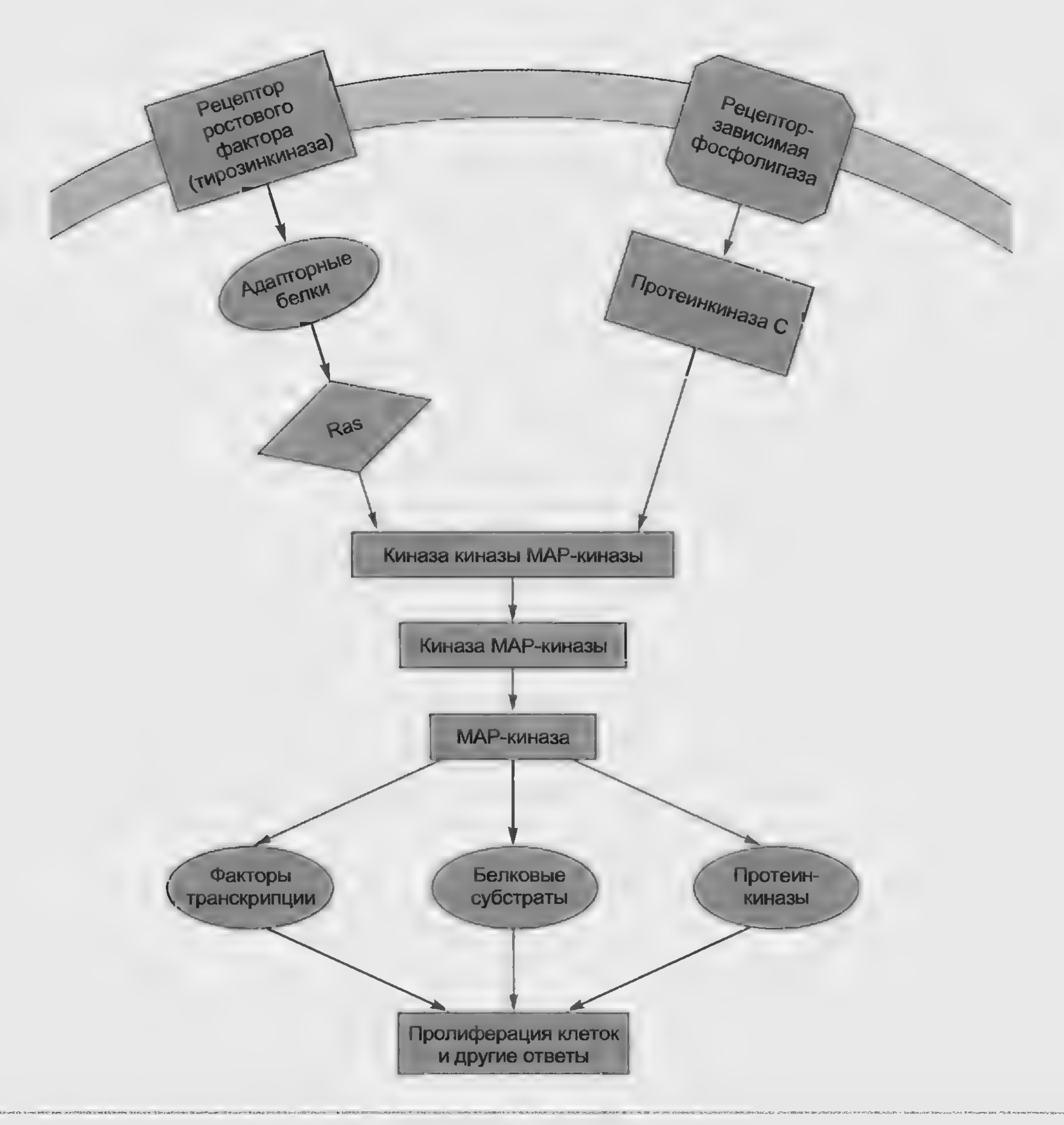


Рис. 26.2. МАР-киназный каскад, вовлеченный в клеточные пролиферативные ответы, вызванные агонистами, стимулирующими протеинкиназу С, и факторами роста, действующими на мембранные рецепторы, являющиеся тирозинкиназами. Протеинкиназа С фосфорилирует киназу киназы МАР-киназы, что активирует ее. Активированный Ras активирует киназу киназы МАР-киназы за счет связывания с ней. Результатом этого каскада является фосфорилирование и активация МАР-киназы, которая, в свою очередь, фосфорилирует факторы транскрипции, белковые субстраты и другие протеинкиназы, важные для деления и других ответов клеток Активация Ras зависит от «адапторных» белков, связывающихся с фосфотирозиновыми доменами на активированных факторами роста рецепторах Эти адаптерные белки присоединяются и активируют GNRF (белок, обеспечивающий обмен гуаниновых нуклеотидов), который активирует Ras

торов роста. В результате их продолжительной активации клеточный рост может стать неконтролируемым. Примерно 30% раковых опухолей у человека обусловлено мутантными Ras-белками.

Активация Ras посредством активированных рецепторов, обладающих активностью тирозинкиназы, в свою очередь, запускает путь передачи сигнала, приводящий к транскрипции определенных ключевых генов, стимулирующих клеточный рост. **Каскад MAP-киназы (MAP — митогенактивирующий протеин)** (рис. 26.2) вовлекается в ответы при активации Ras. Протеинкиназа С также активирует каскад MAP-киназы. Таким образом, он является важной точкой конвергенции для разнообразных эффектов, которые вызывают клеточную пролиферацию. Более того, здесь имеется перекрест между протеинкиназой С и тирозинкиназами. Например, γ-изоформа фосфолипазы С активируется путем связывания с активированным Ras-белком. Эта активация передается на протеинкиназу С в процессе стимуляции фосфолипидного гидролиза.

26.2. РЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТИРОЗИНКИНАЗАМИ

Рецепторы **гормона роста**, **пролактина** и **эритропоэтина** (так же как рецепторы для интерферона и многих цитокинов) сами не являются протеинкиназами. Однако после активации эти рецепторы образуют сигнальные комплексы с внутриклеточными тирозинкиназами, которые и запускают их внутриклеточные эффекты (рис. 26.3). Так как они не истинные рецепторы с тирозинкиназной активностью, а просто связываются с ними, то называются **рецепторами, ассоциированными с тирозинкиназами**. Механизм, благодаря которому эти рецепторы вызывают внутриклеточные эффекты, запускается, когда гормон связывается с рецептором, что вызывает димеризацию рецептора. Рецепторный димер связывает один или несколько белков, принадлежащих к семейству тирозинкиназ Janus (**JAK**). JAK затем перекрестно фосфорилируют друг друга и также фосфорилируют рецептор. Члены семейства преобразователей сигнала и активаторов транскрипции (STAT) связывают фосфорилированные домены на комплексе рецептора и JAK. STAT-белки фосфорилируются JAK-белками и затем отсоединяются от сигнального комплекса. В конечном итоге фосфорилированные STAT-белки образуют димеры, которые двигаются к ядру, чтобы активировать транскрипцию определенных генов.

Специфичность рецептора для каждого гормона отчасти зависит от специфических членов семьи JAK или STAT, объединяющихся, чтобы образовать сигнальный комплекс. В некоторых случаях сигнальный комплекс также активирует MAP-киназный каскад с помощью тех же самых адапторных белков, что используются рецепторными тирозинкиназами. Некоторые из ответов, вызванных связыванием лигандов с тирозиновыми киназами, также обеспечиваются использованием пути JAK – STAT.

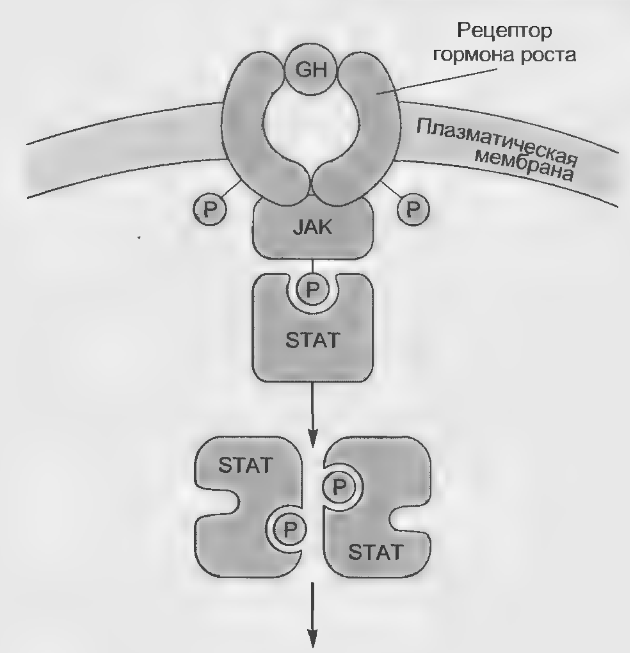


Рис. 26.3. Рецепторы гормона роста (GH), пролактина и ряда других лигандов сами не обладают тирозинкиназной активностью. Рецептор GH при связывании с GH димеризуется. Димерный рецептор связывает одну или более молекул JAK-тирозинкиназы, которые сами себя фосфорилируют и фосфорилируют рецептор. STAT связывается с комплексом тирозинкиназы и фосфорилируется. Фосфорилированные STAT диссоциируют до димеров, переносящихся к ядру, где они фосфорилируют ключевые факторы транскрипции (JAK — Janus-семья тирозинкиназ, STAT — сигнальные передатчики и активаторы транскрипции)

Резюме

1. Рассматриваются рецепторные тирозинкиназы и рецепторзависимые тирозинкиназы.

2. Определенные мембранные рецепторы для гормонов и факторов роста представляют собой тирозиновые протеинкиназы или связаны с тирозинкиназами, которые активируются при связывании агониста.

Вопросы для повторения

1. Вкратце опишите путь, с помощью которого связывание внеклеточного пептидного фактора роста с его рецептором, обладающим активностью тирозинкиназы, ведет, в конечном итоге, к повышению клеточной пролиферации.



ГЛАВА

ПРОТЕИНОВЫЕ ФОСФАТАЗЫ И ИХ МОДУЛЯЦИЯ

Один из главных способов регуляции белковой активности — фосфорилирование белков. Его результат определяется активацией протеинкиназ, фосфорилирующих белок, и протеинфосфатаз, дефосфорилирующих его. В добавление к различным типам протеинкиназ, которые мы обсудили, все клетки также содержат протеинфосфатазы, обеспечивающие обратное действие и убирающие эффект фосфорилирования протеинов. Придерживаясь классификации протеинкиназ, протеинфосфатазы классифицируются как серинтреонинпротеинфосфатазы или тирозинпротеинфосфатазы.

27.1. СЕРИНТРЕОНИНОВЫЕ ПРОТЕИНФОСФАТАЗЫ

Серинтреониновые протеинфосфатазы — это большая семья структурно родственных молекул. В настоящее время они классифицируются как тип 1 (PP-1) и тип 2 (PP-2). Тип выделяется на основании того, какую субъединицу киназы фосфорилазы данные молекулы преимущественно дефосфорилируют. PP-1 предпочитает β-субъединицу, в то время как PP-2 — α-субъединицу киназы фосфорилазы (табл. 27.1). Тип PP-2 делится на подтипы PP-2A, PP-2B и PP-2C в зависимости от их регуляции двухвалентными катионами. PP-2A не требует двухвалентных катионов для активации. PP-2B зависит от Ca^{2+}-кальмодулинового комплекса, а PP-2C требует Mg^{2+}. PP-2B известен также как **кальцинейрин** и находится в больших количествах в некоторых областях головного мозга. Типы PP-1 и PP-2 могут также быть определены по их ингибированию **окадаиновой кислотой** (см. табл. 27.1), представляющей собой комплекс жирных кислот, продуцируемых морскими динофлагеллятами. Она, так же как форболовые эфиры, — потенциальный опухолевый стимулятор, вероятно, в связи с тем, что повышает фосфорилирование определенных субстратов протеинкиназы С.

Таблица 27.1

Свойства подтипов серинтреониновых протеинфосфатаз

Свойство	Подтип			
	PP-1	PP-2A	PP-2B	PP-2C
Предпочитает α- или β-субъединицу фосфорилазы киназы	β	α	α	α
Ингибируется I-1 и I-2	Да	Нет	Нет	Нет
Требует двухвалентных катионов	Нет	Нет	Да (Ca^{2+})	Да (Mg^{2+})
Активируется кальмодулином	Нет	Нет	Да	Нет
Ингибируется окадаиновой кислотой $K_{(i)}$	Да (20 нМ)	Да (20 нМ)	Да (5 мкМ)	Нет
Фосфорилаза — фосфатазная активность	Высокая	Высокая	Очень низкая	Очень низкая

С изменениями из Cohen P.: *Annu. Rev. Biochem.* 58:453, 1989.

PP-1 и PP-2 содержат каталитические участки, обладающие значительной гомологией аминокислотной последовательности. PP-2 являются главным образом цитозольными ферментами. В противоположность этому PP-1 в печени соединен с гликогеновыми частицами, а в мышцах — с гликогеном, саркоплазматическим ретикулумом и миофибриллами (сократительными белками). Цитозольный PP-1 сравнительно неактивен. Белковые субъединицы PP-1 обеспечивают его присоединение к специфичным клеточным структурам, и это связывание прямо направляет активность PP-1 на те или иные физиологические субстраты.

Активность PP-1 также регулируется двумя классами **эндогенных ингибиторных белков** — **I-1** и **I-2**. I-1 эффективно подавляет работу фермента только после фосфорилирования протеинкиназой А. Фосфорилированный I-1 имеет высокую аффинность к PP-1. При связывании с PP-1 и удалении его от субъединицы, которая прикрепляет его к гликогену или другой клеточной структуре, происходит инактивация PP-1. Участие PP-1 в формировании этого комплекса свидетельствует в пользу его ключевой роли в клеточной регуляции.

27.2. ТИРОЗИНОВЫЕ ПРОТЕИНФОСФАТАЗЫ

Тирозиновые протеинфосфатазы (PTPазы) не гомологичны по структуре серинтреониновым протеинфосфатазам. В отличие от того что все протеинкиназы, повидимому, происходят от одной исходной (предковой) протеинкиназы. На рис. 27.1 схематически представлены четыре из 65 известных на сегодняшний день PTPаз. Две из них — это малые цитозольные белки, а две других — крупные трансмембранные белки. На основе их структуры можно полагать, что трансмембранные

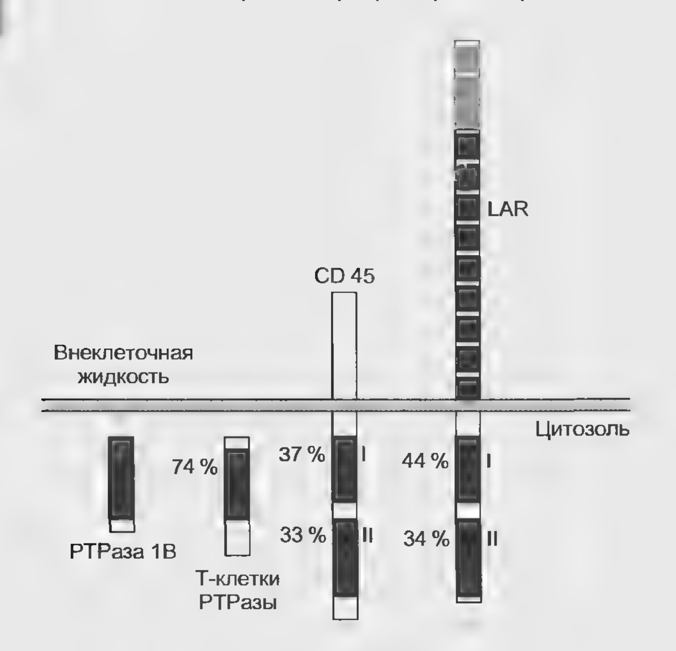


Рис. 27.1. Схематически представлены тирозиновые протеинфосфатазы (PTPазы). Идентифицировано около 65 различных PTPаз. Показаны две небольшие цитозольные PTPазы: PTPаза 1B из человеческой плаценты и PTPаза Т-клеток человеческих Т-лимфоцитов. Также показаны две трансмембранные PTPазы: CD45 (общий антиген лейкоцитов) и LAR (общий антигеноподобный белок лейкоцитов). Окрашенные красным цветом цитозольные сегменты каждого белка — это их домены с PTPазной каталитической активностью. Внеклеточные домены LAR гомологичны N-CAM (молекулы межклеточной адгезии нервных клеток): белые домены гомологичны ее IgG-подобным доменам, а розовые домены — не-IgG-подобным доменам N-CAM (с изменениями из Tonks N. K., Charbonneau H.: *Trends. Biochem. Sci.* 14:497, 1989)

PTPазы являются рецепторами, а их PTPазная активность модулируется внеклеточными лигандами.

Обе из трансмембранных PTPаз, приведенных на рис. 27.1, играют важную роль. **CD45** – общий антиген лейкоцитов, необходимый для клеточного иммунного ответа, **LAR** (общий для лейкоцитов антигенсвязывающий белок) обладает внеклеточными последовательностями, высокогомологичными молекулам межклеточной адгезии (N-CAM) нервных клеток, важных для развития нервной системы.

Резюме

1. В добавление к различным типам протеинкиназ все клетки также содержат протеинфосфатазы, которые обеспечивают обратное действие и убирают эффект фосфорилирования протеинов.

2. Придерживаясь классификации протеинкиназ, протеинфосфатазы классифицируются как серинтреонинпротеинфосфатазы или тирозиновые протеинфосфатазы.

3. Протеинфосфатазы, которые сами являются субъектами комплексной регуляции агонистами и вторичными мессенджерами, устраняют эффекты фосфорилирования белков.

Вопросы для повторения

1. Как классифицируются серинтреониновые протеинфосфатазы?

2. Назовите известные вам тирозинпротеинфосфатазы.



ГЛАВА 28. РЕЦЕПТОР АТРИАЛЬНОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА — ГУАНИЛИЛЦИКЛАЗА

Предсердный натриуретический пептид (ANP) выделяется клетками предсердий в ответ на повышение в них давления. Затем этот гормон усиливает выведение NaCl и воды почками, а также расширяет некоторые кровеносные сосуды. Мембранный рецептор, с которым связывается ANP, требует специального обсуждения, поскольку он не зависит от рассмотренных систем передачи сигнала. Ранее в этом разделе описывалось действие определенных внеклеточных агонистов, связывающихся с мембранными рецепторами и активирующих аденилатциклазу через G_s-гетеротримерные G-белки или угнетающих аденилатциклазу через G_i. Мембранные рецепторы для ANP интересны тем, что сами рецепторы непосредственно обладают гуанилатциклазной активностью. Эта активность стимулируется, когда ANP связывается с рецептором.

ANP-рецепторы имеют внеклеточный ANP-связывающий домен, единственную трансмембранную спираль и внутриклеточный гуанилатциклазный домен. Связывание ANP с рецептором стимулирует гуанилилциклазную активность и повышает внутриклеточный уровень вторичного мессенджера — цГМФ без участия G-белка или какого-либо иного передающего сигнал белка.

Повышение концентрации цГМФ, возникающее, когда ANP связывается со своим рецептором, стимулирует цГМФ-зависимую протеинкиназу. В противоположность цАМФ-зависимой протеинкиназе, которая имеет регуляторную и каталитическую субъединицы, регуляторные и каталитические домены цГМФ-зависимой протеинкиназы находятся на одной полипептидной цепи. цГМФ-зависимая киназа фосфорилирует внутриклеточные белки, что приводит к различным клеточным ответам.

Резюме

1. Предсердный натриуретический пептид (ANP) выделяется клетками предсердий в ответ на повышение предсердного давления.
2. ANP-рецепторы имеют внеклеточный ANP-связывающий домен, единственную трансмембранную спираль и внутриклеточный гуанилатациклазный домен.
3. Связывание ANP с рецептором стимулирует гуанилилциклазную активность и повышает внутриклеточный уровень вторичного мессенджера – цГМФ – без участия G-белка или какого-либо иного передающего сигнал белка.

Вопросы для повторения

1. К чему приводит повышение концентрации цГМФ, которое происходит, когда ANP связывается со своим рецептором?



ОКИСЬ АЗОТА

Окись азота (NO) — это паракринный медиатор, выделяемый эндотелиальными клетками и некоторыми нейронами. Вследствие того, что NO быстро окисляется, ее биологическая жизнь длится всего несколько секунд. По этой причине она влияет только на клетки, находящиеся вблизи от места своего выделения. Окись азота стимулирует растворимую гуанилатциклазу в клетках-мишенях и в результате повышает в клетке-мишени внутриклеточную концентрацию цГМФ. Это в свою очередь стимулирует цГМФ-зависимую протеинкиназу.

Образование NO катализируется **NO-синтетазой** — Ca^{2+}-кальмодулинзависимым ферментом, ускоряющим превращение аргинина в цитруллин и NO. Повышение цитозольного уровня Ca^{2+} приводит к повышению образования и выделения NO. Она освобождается нервными окончаниями гранулярных клеток мозжечка и действует на постсинаптические клетки Пуркинье мозжечка. Эндотелиальными клетками NO выделяется под влиянием агонистов типа ацетилхолина, присоединение которого к мускариновым рецепторам повышает внутриклеточный уровень Ca^{2+}. Ее освобождение этими эндотелиальными клетками вызывает вазодилатацию в близлежащих клетках гладких мышц сосудов. Кроме того, NO является одним из нейротрансмиттеров, освобождаемых нейронами, иннервирующими кишечник. Действуя на гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта, она подавляет их сократительную активность.

Резюме

1. Окись азота (NO) — это паракринный медиатор, выделяемый эндотелиальными клетками и некоторыми нейронами, который быстро окисляется, а его биологическая жизнь длится всего несколько секунд.
2. Окись азота стимулирует растворимую гуанилатциклазу в клетках-мишенях и в результате повышает в клетке-мишени внутриклеточную концентрацию цГМФ. Это в свою очередь стимулирует цГМФ-зависимую протеинкиназу.

Вопросы для повторения

1. Чем катализируется образование NO?
2. Приведите примеры клеток, где освобождается NO.





ARTHUR VANDER



JAMES SHERMAN



DOROTHY LUCIANO

Раздел V

ФИЗИОЛОГИЯ МЫШЦ

Многие клетки обладают ограниченной способностью преобразовывать химическую энергию в механическую силу и движение. Но только в мышечных волокнах этот процесс занял главное место. Основная функция специализированных клеток состоит в генерировании силы и движений, которые организм использует, чтобы регулировать внутреннюю среду и перемещаться во внешнем пространстве. Именно от мышечных сокращений зависит человеческое общение — будь то речь, письмо, создание художественных произведений. В конечном счете, только управление деятельностью мышц позволяет человеку выражать свои мысли.

На основании структуры, сократительных свойств и механизмов регуляции различаются три вида мышечной ткани: 1) скелетные мышцы; 2) гладкая мускулатура; 3) сердечная мышца (миокард). Скелетные мышцы, как следует из их названия, прикреплены, как правило, к костям скелета; благодаря сокращениям этих мышц поддерживается его положение в пространстве и происходят движения. Сокращения возникают под влиянием импульсов от нервных клеток и обычно бывают произвольными.

Слои гладких мышц находятся в стенках полых внутренних органов и трубчатых образований — желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки, кровеносных сосудов, бронхов. В результате их сокращений проталкивается содержимое полых органов, регулируется ток жидкости в сосудах и протоках путем изменений их диаметра. Маленькие пучки гладкомышечных клеток находятся также в коже около волосяных сумок и в радужной оболочке глаза. Сокращениями гладких мышц управляет вегетативная нервная система, гормоны, аутокринные/паракринные факторы, другие местные химические сигналы. Некоторые из них спонтанно сокращаются даже в отсутствие сигналов. В отличие от скелетных мышц гладкая мускулатура не имеет произвольной регуляции.

Сердечная мышца (миокард) обеспечивает работу сердца. Благодаря ее сокращениям кровь циркулирует в сосудистой системе. Как и гладкая мускулатура, она регулируется вегетативной нервной системой, гормонами и аутокринными/паракринными факторами; определенные ее участки способны к спонтанным сокращениям.

Несмотря на существенные различия между этими тремя видами мышц, они обладают сходным механизмом генерирования силы. Сначала будут рассмотрены скелетные мышцы, затем гладкая мускулатура. Сердечная мышца характеризуется сочетанием ряда свойств двух первых видов мышц; о ней речь пойдет в связи с системой кровообращения.



ГЛАВА 30. СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ

30.1. СТРУКТУРА

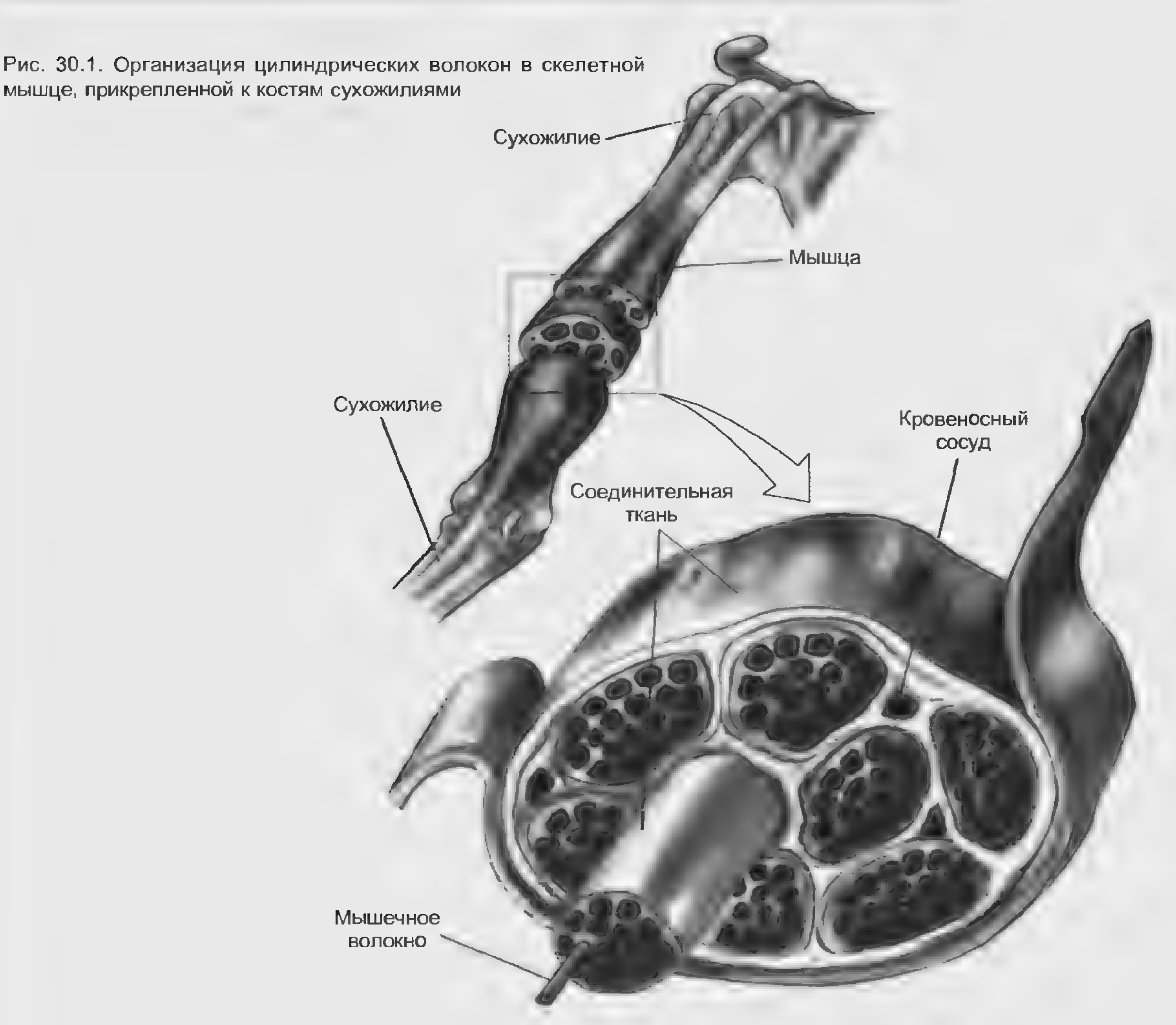
Клетка скелетной мышцы называется **мышечным волокном**. В процессе эмбрионального развития каждое мышечное волокно формируется путем слияния многих недифференцированных одноядерных клеток **(миобластов)** в одну цилиндрическую многоядерную. Дифференцировка скелетных мышц завершается примерно к моменту рождения. В период от младенческого до взрослого состояния организма размеры дифференцированных мышечных волокон продолжают увеличиваться, но новые волокна из миобластов не образуются. У взрослого человека диаметр мышечных волокон достигает 10 – 100 мкм, длина – до 20 см.

Если в постнатальный период скелетные мышечные волокна повреждаются, они не могут замещаться путем деления сохранившихся волокон. Однако новые волокна образуются из недифференцированных клеток, так называемых **клеток-сателлитов**, которые расположены рядом с мышечными волокнами и подвергаются дифференцировке аналогично эмбриональным миобластам. Возможности их формирования в скелетной мышце значительны, но после сильного повреждения она целиком уже не восстанавливается. Важную роль в компенсации утраченной мышечной ткани играет увеличение размеров неповрежденных мышечных волокон.

Термин **«мышца»** относится к группе мышечных волокон, связанных соединительной тканью (рис. 30.1). Соотношение между одиночным мышечным волокном и мышцей примерно такое же, как между одним нейроном и нервным стволом, включающим аксоны от многих нейронов. Обычно мышцы прикреплены к костям пучками коллагеновых волокон – **сухожилиями**, находящимися на обоих ее концах.

В некоторых мышцах одиночные волокна имеют такую же протяженность, как и вся мышца, но в большинстве случаев они короче и часто располагаются под углом к продольной оси мышцы. Передачу усилия от мышцы к кости можно сравнить с работой группы людей, тянущих веревку: каждый участник выполняет

Рис. 30.1. Организация цилиндрических волокон в скелетной мышце, прикрепленной к костям сухожилиями



роль одного мышечного волокна, а веревка соответствует соединительной ткани и сухожилиям.

Есть очень длинные сухожилия, прикрепленные к кости, удаленной от конца мышцы. Например, некоторые мышцы, осуществляющие движения пальцев рук, находятся в предплечье; шевеля пальцами, мы чувствуем, как двигаются мышцы кисти, которые соединены с пальцами посредством длинных сухожилий.

Наиболее интересно рассматривать волокна скелетной и сердечной мышц с помощью светового микроскопа – это чередование светлых и темных полос, поперечных по отношению к длинной оси волокна (рис. 30.2). Благодаря этой особенности оба типа мышц называются **поперечно-полосатыми** (рис. 30.3). В **гладкой мышце** такая картина отсутствует. Поперечная исчерченность волокон скелетной и сердечной мышц обусловлена особым распределением в их цитоплазме многочисленных толстых и тонких «нитей» (филаментов), объединяющихся в цилиндрические пучки диаметром 1—2 мкм, – **миофибриллов** (рис. 30.4). Мышечное волокно практически заполнено миофибриллами, они тянутся по всей его длине и на обоих его концах соединены с сухожилиями.

Толстые и тонкие филаменты образуют периодический рисунок вдоль каждой миофибриллы (см. рис. 30.4; рис. 30.5). Регулярно повторяющийся элемент этого рисунка называется **саркомером** (от греч. *sarco* — мышца, *mere* — маленький). **Толстые филаменты** почти целиком состоят из сократительного белка **миозина**. **Тонкие филаменты** (их толщина равна примерно половине диаметра толстого филамента) содержат сократительный белок **актин**, а также два других белка – тропонин и тропомиозин, играющих важную роль в регуляции сокращения (см. ниже).

Толстые филаменты сосредоточены в средней части каждого саркомера, где лежат параллельно друг другу; эта область выглядит как широкая темная (анизотропная) полоса (**А-диск**) (см. рис. 30.4). В обеих половинах саркомера находятся тонкие филаменты. Один конец каждого из них прикреплен к так называемой **Z-пластинке** – сети из переплетающихся белковых молекул, а другой перекрывается толстыми филаментами. Саркомер ограничен двумя последовательно расположенными Z-пластинками. Таким образом, тонкие филаменты двух соседних саркомеров закреплены на двух сторонах каждой Z-пластинки.

Светлая (изотропная) полоса, так называемый **I-диск** (см. рис. 30.4), расположена между краями А-дисков двух соседних саркомеров и состоит из тех участков тонких филаментов, которые не перекрываются толстыми филаментами. Z-пластинка делит I-диск пополам.

В пределах А-диска каждого саркомера различаются еще две полоски (см. рис. 30.5). В ее центре видна

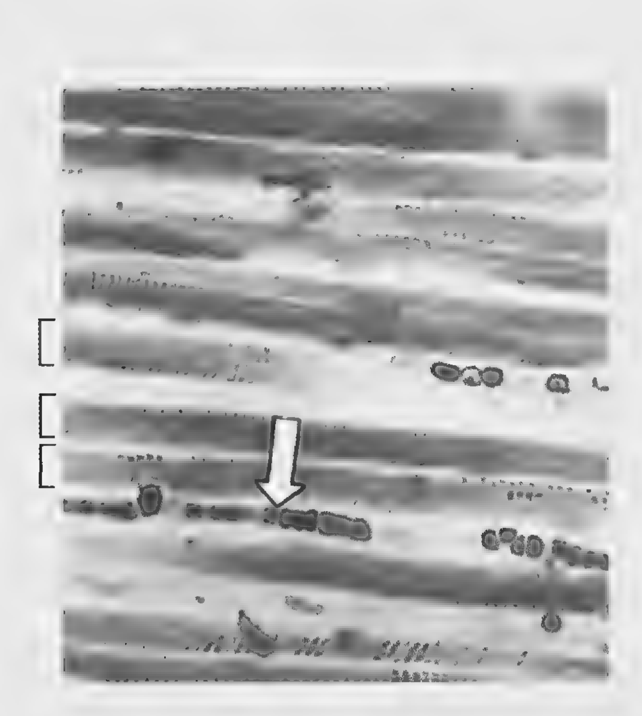


Рис. 30.2. Микрофотография волокон скелетной мышцы. Каждой квадратной скобкой (слева) отмечено по одному волокну. Стрелкой показан кровеносный сосуд, в нем видны эритроциты (Edward K. Keith and Michael H. Ross, *Atlas of descriptive histology*, Harper&Row, New York, 1968)

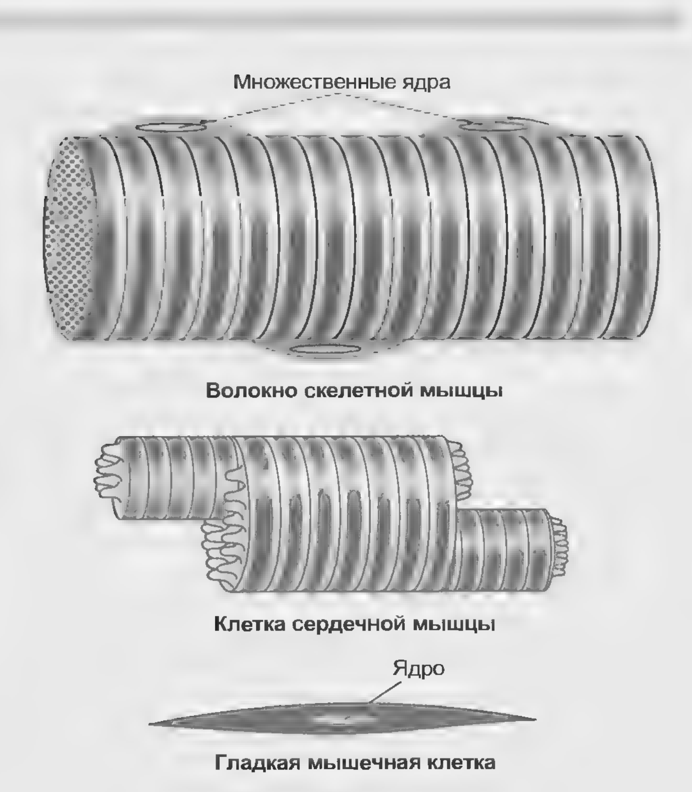


Рис. 30.3. Мышечные волокна. Обратите внимание на различия в диаметре волокна (одиночное ядро в центральной части волокна сердечной мышцы не показано)

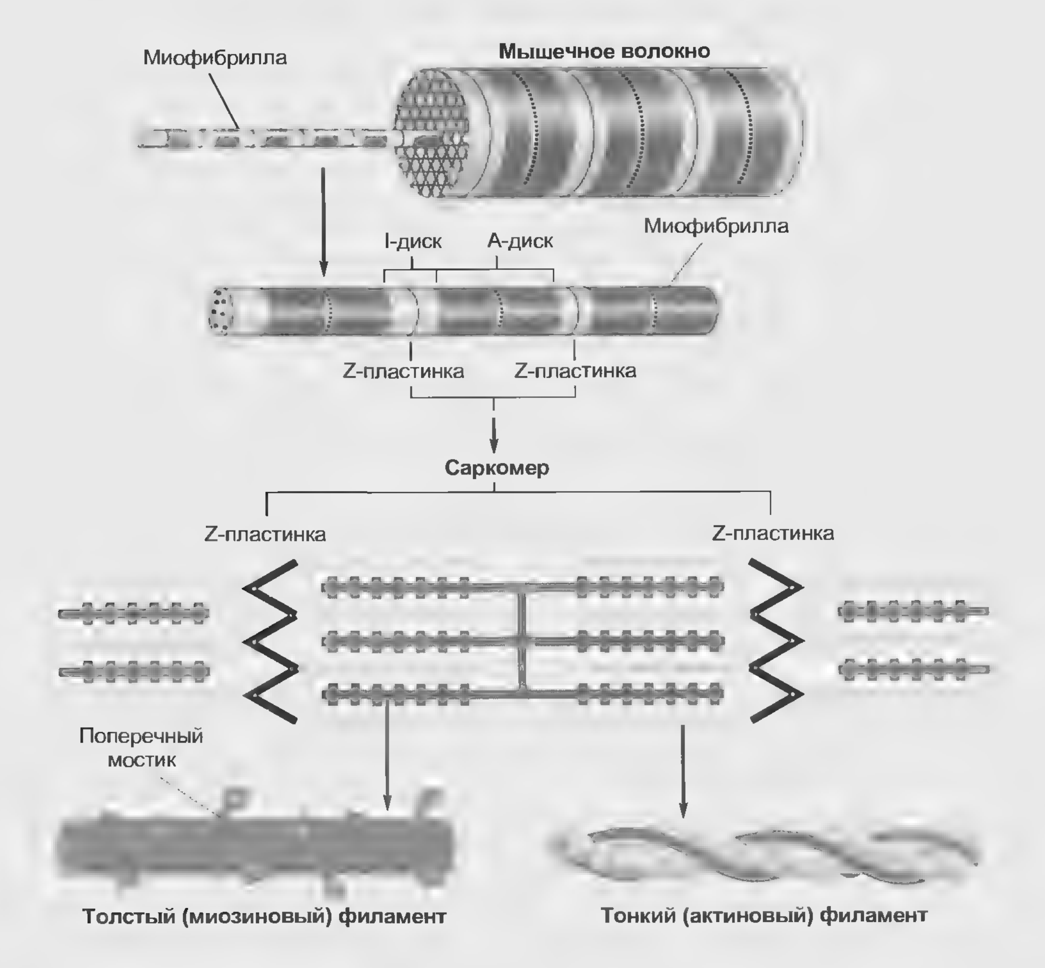


Рис. 30.4. Структурная организация филаментов в волокне скелетной мышцы, создающая картину поперечных полос

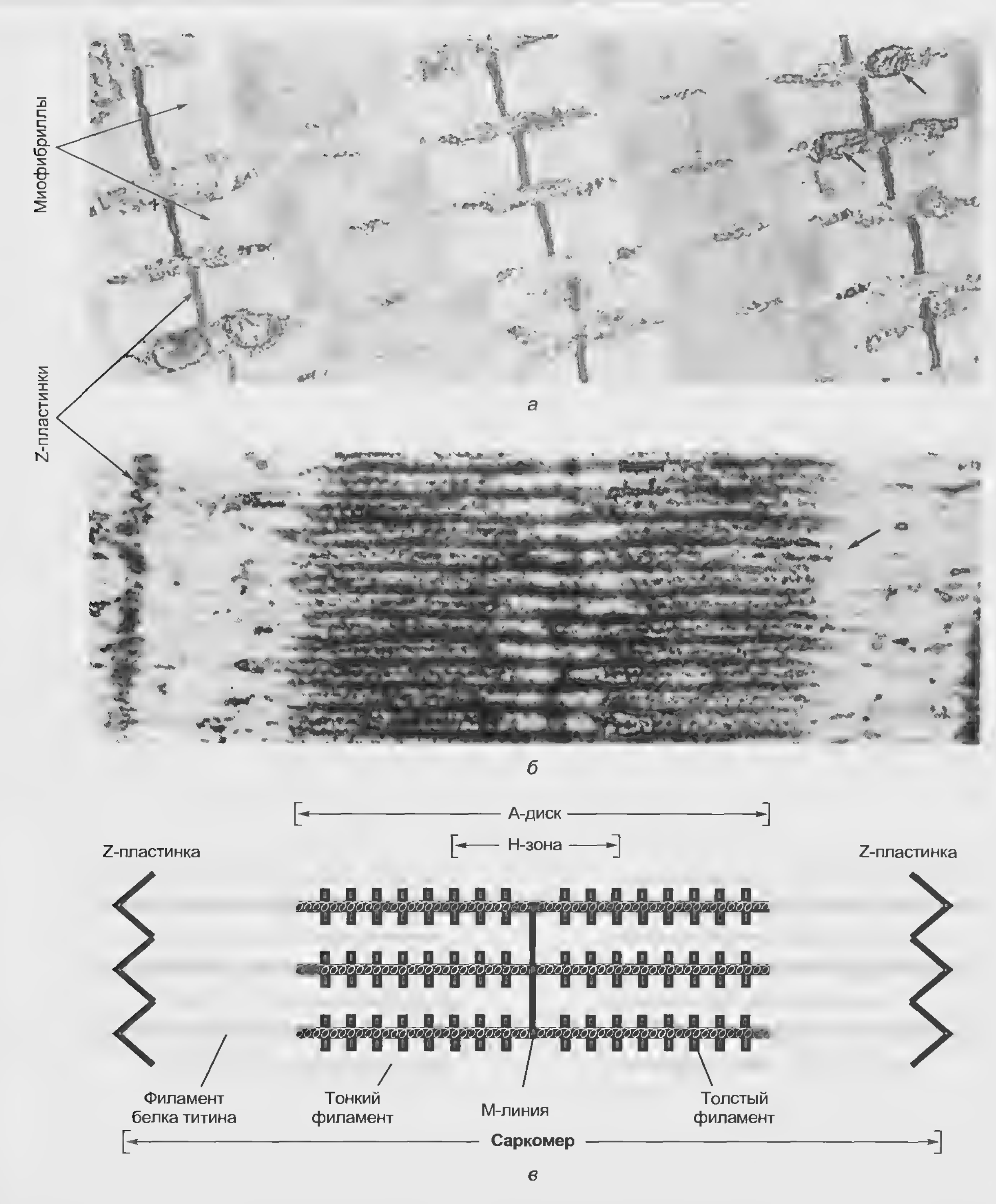
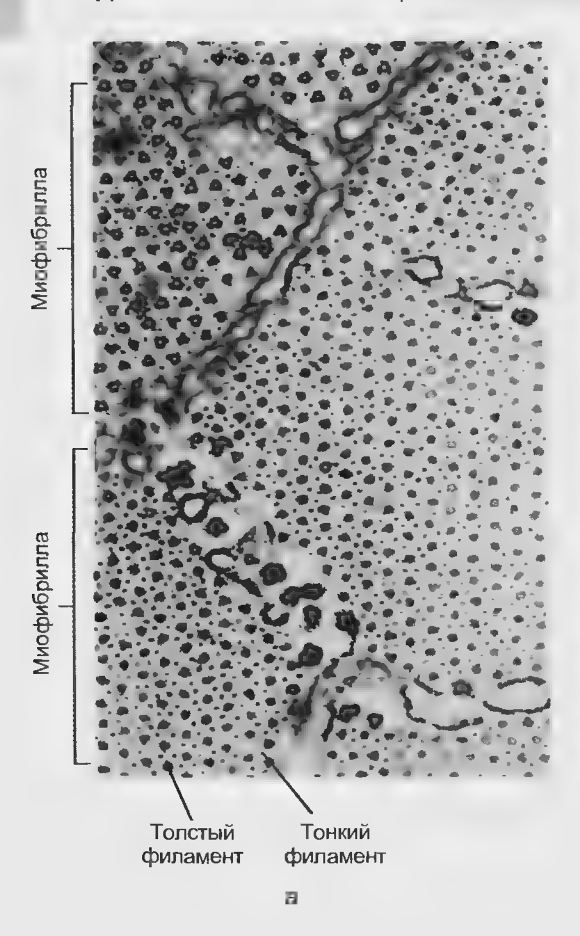


Рис. 30.5. (*а*) Многочисленные миофибриллы в индивидуальном мышечном волокне (стрелками в правом верхнем углу отмечены митохондрии между миофибриллами). (*б*) Микрофотография одного из саркомеров миофибриллы при большом увеличении (стрелкой справа от А-диска показан конец толстого филамента). (*в*) Организация толстых и тонких филаментов в саркомере, представленном на микрофотографии *б*

узкая светлая полоска – **Н-зона**. Она соответствует промежутку между противостоящими друг другу концами двух наборов тонких филаментов каждого саркомера, т. е. включает только центральные части толстых филаментов. Посередине Н-зоны находится совсем тонкая темная **М-линия**. Это сеть белков, соединяющих центральные части толстых филаментов. Кроме того, от Z-пластинки к М-линии идут филаменты белка титина, связанные одновременно с белками М-линии и толстыми филаментами. М-линия и титиновые филаменты поддерживают упорядоченную организацию толстых филаментов в середине каждого саркомера.

На поперечном срезе А-диска прослеживается регулярная почти кристаллическая укладка перекрывающихся толстых и тонких филаментов (рис. 30.6). Каждый толстый филамент окружен гексагональной решеткой из шести тонких филаментов, а вокруг каждого тонкого филамента располагаются в виде треуголь-



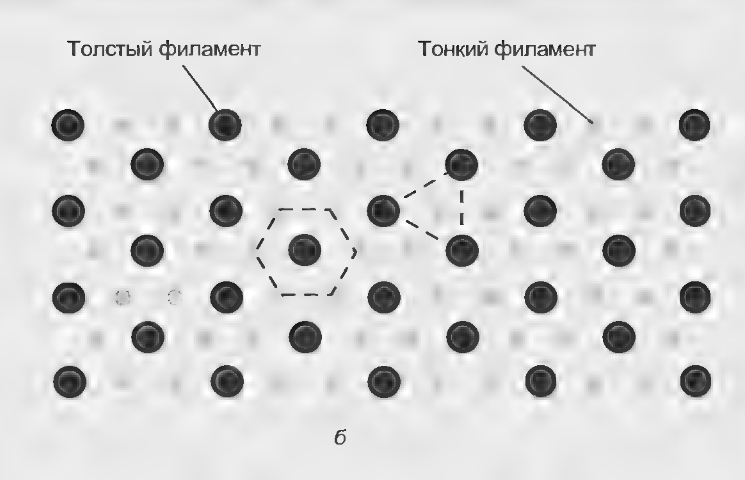


Рис. 30.6. (а) Электронная микрофотография поперечного среза группы миофибрилл индивидуального волокна скелетной мышцы (H. E. Huxley, *J. Mol. Biol.*, 37: 507—520, 1968). (б) Гексагональное распределение толстых и тонких филаментов миофибриллы в зоне их перекрывания. Каждый толстый филамент окружен шестью тонкими филаментами, а каждый тонкий — тремя толстыми

ника три толстых. Общее число тонких филаментов в зоне перекрывания в два раза больше, чем толстых.

Промежутки между перекрывающимися толстыми и тонкими филаментами пересечены перемычками — **поперечными мостиками**. Это участки молекул миозина, выступающие вбок от поверхности толстых филаментов по направлению к тонким (см. рис. 30.4; рис. 30.7). Во время мышечного сокращения поперечные мостики прикрепляются к тонким филаментам и создают усилие.

30.2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОКРАЩЕНИЯ

В физиологии мышц термин «сокращение» не обязательно следует понимать как «укорочение»; прежде всего имеется в виду активация поперечных мостиков — участков генерирования силы в мышечном волокне. После сокращения механизм, инициру-

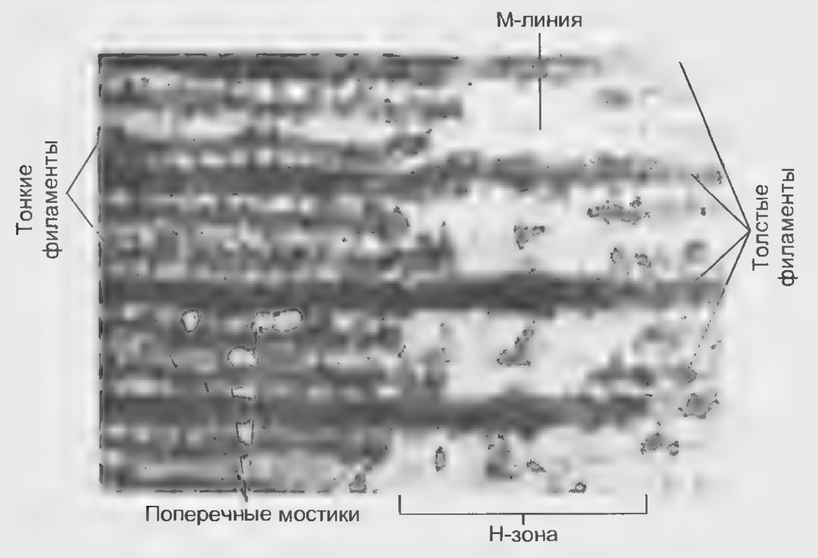


Рис. 30.7. Электронная микрофотография среза через область перекрывания филаментов вблизи середины саркомера (при большом увеличении). Между толстыми и тонкими филаментами расположены через регулярные промежутки поперечные мостики (H. E. Huxley and J. Hanson, in G.H. Bourne (ed.), *The Structure and Function of Muscle*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1960)

ющий развитие силы, выключается, напряжение (tension) уменьшается и мышечное волокно расслабляется.

30.2.1. Модель скользящих нитей

Во время генерирования силы, укорачивающей мышечное волокно, перекрывающиеся толстые и тонкие филаменты каждого саркомера сдвигаются друг относительно друга, подтягиваемые движениями поперечных мостиков, длина которых при укорочении саркомера не изменяется (рис. 30.8). Этот механизм мышечного сокращения называется **моделью скользящих нитей**.

При укорочении волокна каждый поперечный мостик, прикрепившийся к тонкому филаменту, совершает поворот наподобие вращения лодочного весла. Вращательные движения множества поперечных мостиков подтягивают тонкие филаменты от обоих краев А-диска к его середине, и саркомер укорачивается (рис. 30.9). Один «гребок» поперечного мостика создает очень маленькое перемещение тонкого филамента относительно толстого. Однако за весь период активного состояния (возбуждения) мышечного волокна каждый из них повторяет свое вращательное движение много раз, обеспечивая значительное смещение миофиламентов.

Рассмотрим эти процессы на более глубоком уровне. Способность мышечного волокна к генерированию силы и движения обеспечивается взаимодействием двух сократительных белков — миозина толстых филаментов и актина тонких филаментов; источником энергии служит АТФ.

Молекула актина — глобулярный белок, состоящий из одного полипептида, который полимеризуется с другими молекулами актина и образует две цепи, обвивающие друг друга (рис. 30.10); такая двойная спираль представляет собой остов тонкого филамента. На каждой молекуле актина есть участок связывания миозина. Его молекула состоит из двух больших полипептидов (тяжелых цепей) и четырех меньших (легких цепей). Эти полипептиды составляют молекулу с двумя глобулярными «головками» (содержат оба вида цепей) и длинным стержнем («хвостом») из двух переплетенных тяжелых цепей (рис. 30.11, *б*). Хвост каждой молекулы миозина располагается вдоль оси толстого филамента, а две глобулярные головки выступают по бокам в виде поперечных мостиков. На каждой из них находятся по два участка связывания — один для актина, другой для АТФ. Участки связывания АТФ обладают также свойствами фермента АТФазы, гидролизующей связанную молекулу АТФ.

Два конца каждого толстого филамента молекулы миозина ориентированы в противоположных направлениях так, что концы их хвостов направлены по отношению к центру филамента (рис. 30.11, *а*). Благодаря этому при гребковых движениях поперечных мостиков прикрепившиеся к ним тонкие филаменты левой и пра-

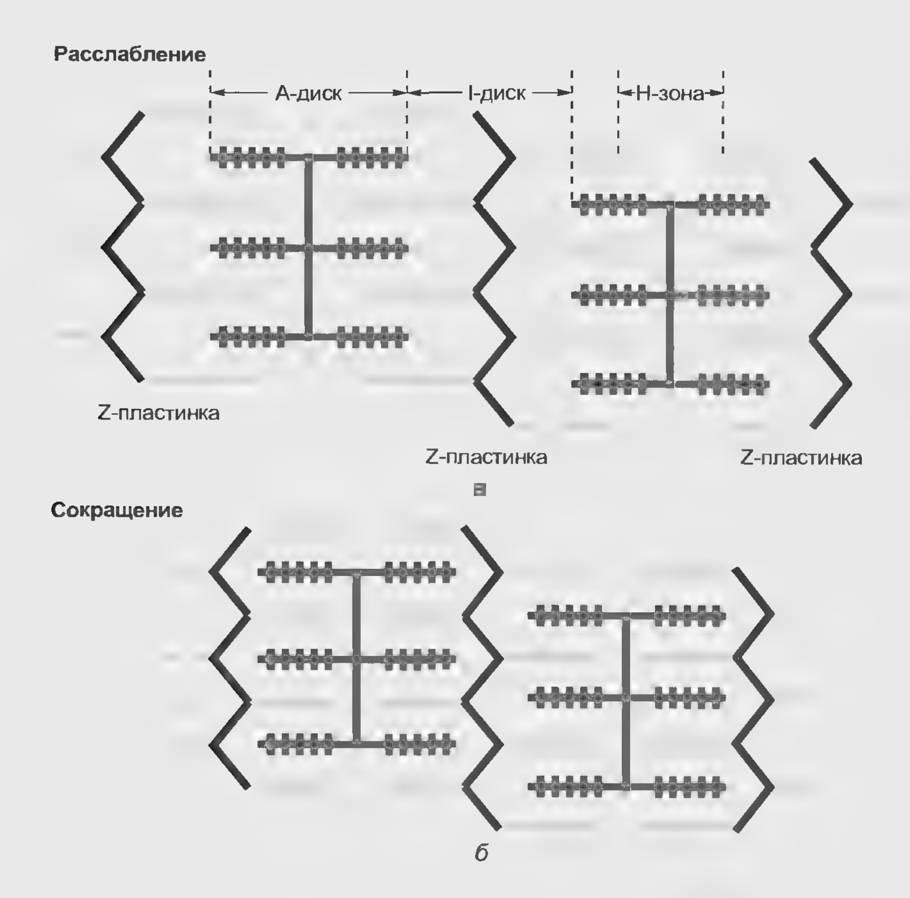


Рис. 30.8. Скольжение перекрывающихся толстых и тонких филаментов друг относительно друга приводит к укорочению миофибриллы без изменений длины филаментов. I-диск и Н-зона при этом уменьшаются



Рис. 30.9. Поперечные мостики толстых филаментов, связываясь с актином тонких филаментов, подвергаются конформационному изменению, благодаря которому тонкие филаменты подтягиваются к середине саркомера (на схеме изображены лишь два из примерно 200 поперечных мостиков каждого толстого филамента)

вой половины саркомера проталкиваются к его середине; в результате саркомер укорачивается (см. рис. 30.9).

Последовательность событий, начиная от связывания поперечного мостика с тонким филаментом и до момента, когда система готова к повторению процесса, называется **рабочим циклом поперечных мостиков**. Каждый цикл состоит из четырех стадий: 1) прикрепление поперечного мостика к тонкому филаменту; 2) движение поперечного мостика, создающее напряжение тонкого филамента; 3) отсоединение поперечного мостика от тонкого филамента; 4) получение поперечным мостиком энергии, после чего он снова готов к связыванию с тонким филаментом и повторению цикла. Каждый поперечный мостик совершает свой рабочий цикл независимо от других мостиков; в любой момент процесса сокращения лишь некоторые из них связаны с прилегающими тонкими филаментами и создают тянущее усилие, тогда как другие находятся в стадии отсоединения.

Химические и физические явления во время четырех стадий цикла поперечных мостиков показаны на рис. 30.12. В конце каждого цикла (стадия 4) АТФ, связанный с миозином, расщепляется с освобождением химической энергии и образованием высокоэнергетической конформации миозина поперечного мостика; с этой формой миозина (М*) остаются связанными продукты гидролиза АТФ — АДФ и неорганический фосфат (P_i). Энергию активной конформации миозина можно сравнить с потенциальной энергией растянутой пружины.

Стадия 4

$$\text{М} \cdot \text{АТФ} \xrightarrow[\text{Гидролиз АТФ}]{} \text{М}^* \cdot \text{АДФ} \cdot \text{P}_i$$

Новый цикл поперечного мостика начинается со связывания высокоэнергетической формы миозина с актином (А) тонкого филамента (стадия 1).

Стадия 1

$$\text{А} + \text{М}^* \cdot \text{АДФ} \cdot \text{P}_i \xrightarrow[\text{Связывание актина}]{} \text{А} \cdot \text{М}^* \cdot \text{АДФ} \cdot \text{P}_i$$

При связывании высокоэнергетической формы миозина с актином запускается освобождение напряженной конформации высокоэнергетического поперечного мостика; в результате связанный с актином поперечный мостик совершает свое вращательное движение (стадия 2) и одновременно теряет АДФ и P_i.

Стадия 2

$$\text{А} \cdot \text{М}^* \cdot \text{АДФ} \cdot \text{P}_i \xrightarrow[\text{Движение поперечного мостика}]{} \text{А} \cdot \text{М} + \text{АДФ} + \text{P}_i$$

Процесс последовательного получения и освобождения энергии миозином можно сравнить с работой мышеловки. В ней энергия запасается при растягивании пружины (в мышце — при гидролизе АТФ), а освобождается при ее отпускании (в мышце — при связывании миозина с актином).

Во время движения поперечного мостика миозин очень прочно прикреплен к актину; только после раз-



Рис. 30.10. Первичная структура тонкого филамента образована двумя обвивающими друг друга спиральными цепями молекул актина

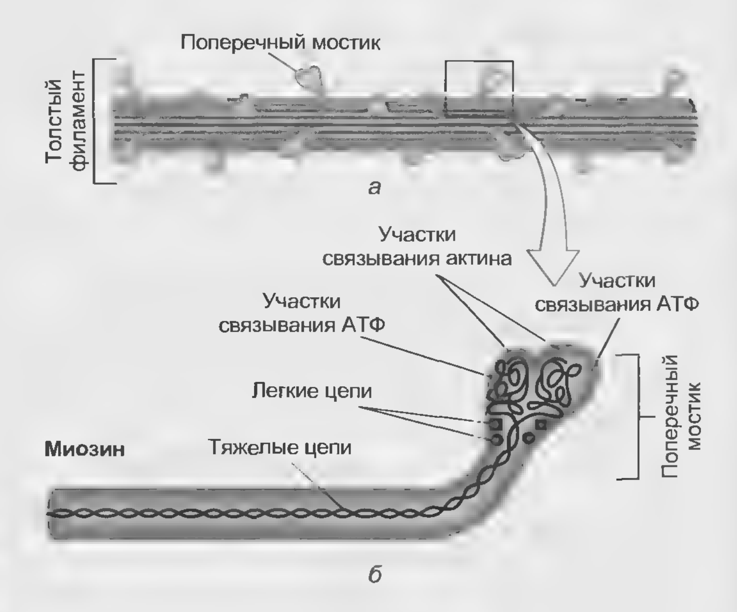


Рис. 30.11. (*а*) Центральную часть толстого филамента составляют тяжелые цепи молекул миозина, головки которых ориентированы в противоположном направлении в двух половинах толстого филамента. (*б*) Структура молекулы миозина. Две глобулярные головки каждой молекулы образуют боковые выступы — поперечные мостики толстого филамента

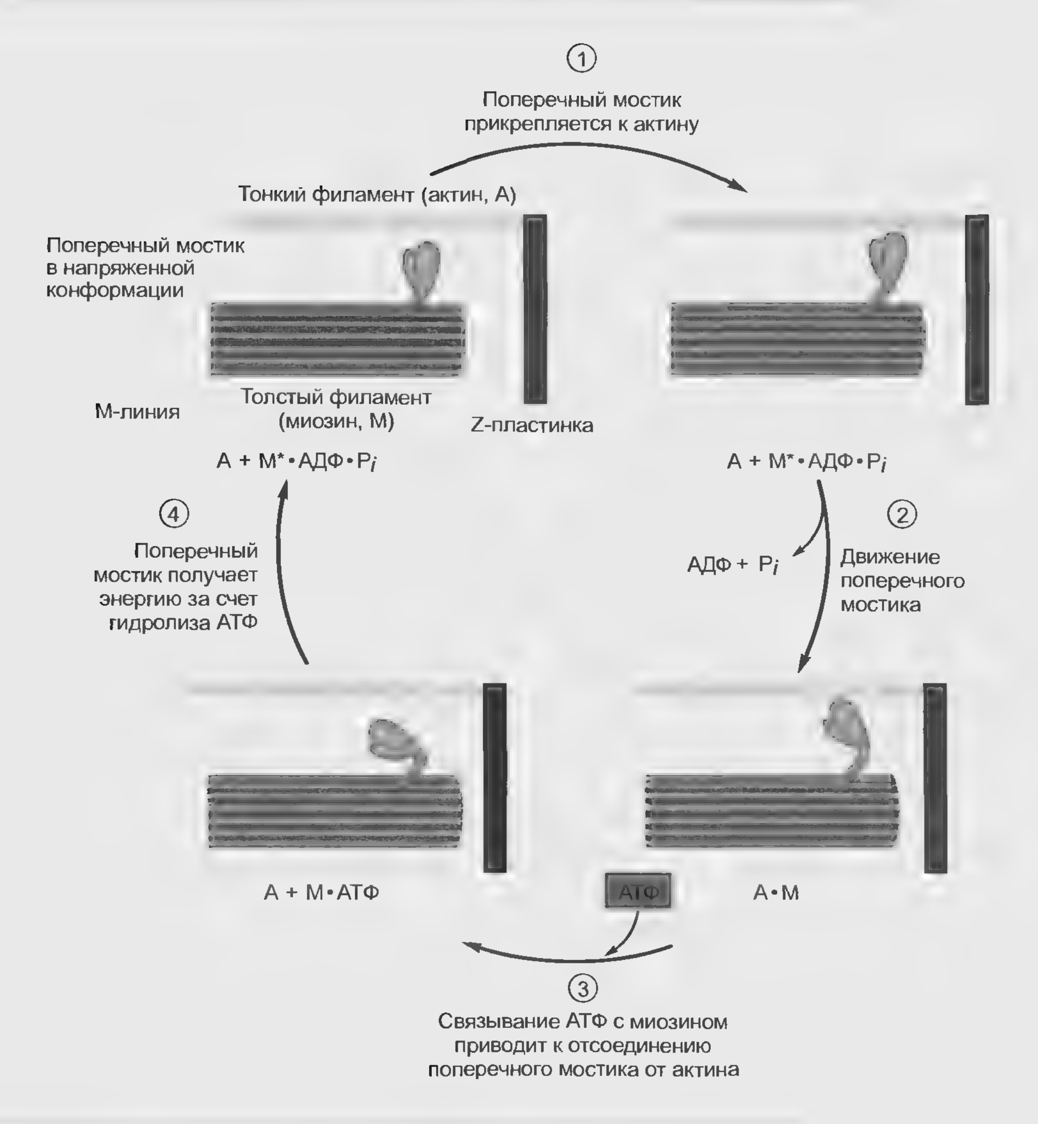


Рис. 30.12. Химические и механические события во время четырех стадий рабочего цикла поперечных мостиков. Сокращение волокна, находящегося в состоянии покоя, начинается со связывания поперечных мостиков с актином тонких филаментов — стадия 1 (знак M* соответствует высокоэнергетической конформации поперечного мостика)

рыва этой связи он может снова получить энергию и повторить цикл. Связь между актином и миозином разрывается при соединении с последним новой молекулы АТФ (стадия 3).

Стадия 3

$$\text{A} \cdot \text{M} + \text{АТФ} \xrightarrow[\text{Диссоциация поперечного мостика от актина}]{} \text{A} + \text{M} \cdot \text{АТФ}$$

Обеспечиваемое АТФ разделение актина и миозина — пример аллостерической регуляции активности белка. Связывание АТФ с одним участком миозина снижает сродство его молекулы к актину, связанному с другим участком. Следовательно, он действует как модулятор, регулирующий связывание актина с миозином. Отметим, что на этой стадии АТФ не расщепляется, т.е. служит не источником энергии, а только модулирующей молекулой, которая обеспечивает аллостерическую модуляцию миозиновой головки и тем самым ослабляет связь миозина с актином.

После отделения миозиновых головок от актина происходит расщепление АТФ, связанного с миозином (стадия 4); высокоэнергетическое состояние миозина возобновляется, он может прикрепиться к следующему участку актинового филамента и повторить цикл. Обратим внимание, что освобождение энергии в результате гидролиза АТФ (стадия 4) и движение поперечного мостика (стадия 2) не совпадают во времени.

Подведем итог. В цикле поперечных мостиков АТФ выполняет две разные роли: 1) его **гидролиз** поставляет энергию для движения поперечного мостика; 2) его **связывание** (но не гидролиз) с миозином сопровождается отделением последнего от актина и создает возможность повторения цикла поперечных мостиков.

Необходимость участия АТФ в разделении миозина и актина на стадии 3 цикла хорошо видна, если рассмотреть состояние трупного окоченения (rigor mortis) — ригидности скелетных мышц, которая начинает развиваться спустя несколько часов после смерти и завершается примерно через 12 ч. После смерти содержание АТФ в клетках, в том числе в мышечных, падает, поскольку останавливается кровообращение и больше не поступают питательные вещества и кислород, нужные для образо-

вания АТФ в процессе метаболизма. Поперечные мостики, пребывающие в отсутствие АТФ в низкоэнергетическом состоянии, способны связываться с актином, однако без его участия невозможны последующее гребковое движение и разрыв связи между миозином и актином. Толстые и тонкие филаменты остаются соединенными посредством иммобилизованных поперечных мостиков; при таком ригидном состоянии мышцы нити актина и миозина нельзя продвинуть друг относительно друга. Через 48 – 60 ч после смерти ригидность исчезает вследствие распада мышечной ткани.

30.2.2. Роль тропонина, тропомиозина и кальция в мышечном сокращении

В каждом мышечном волокне есть все компоненты, необходимые для активности поперечных мостиков (актин, миозин и АТФ). Возникает вопрос: почему же мышца не находится в состоянии постоянной сократительной активности? Ответ в том, что в покоящемся мышечном волокне взаимодействие между поперечными мостиками и актином предотвращают два белка – **тропонин и тропомиозин**, которые, как уже упоминалось, входят в состав тонкого филамента (рис. 30.13).

Тропомиозин — стержневидная молекула из двух обвивающихся полипептидов; она соответствует в длину примерно семи мономерам актина. Цепи из молекул тропомиозина, уложенные конец в конец, располагаются вдоль всего тонкого филамента. Эти молекулы частично прикрывают участки связывания каждой молекулы актина, мешая контакту с ними поперечных мостиков. В таком блокирующем положении молекулы тропомиозина удерживаются тропонином — глобулярным белком, который связан одновременно с тропомиозином и актином. Каждая из них связана с одной молекулой тропонина, регулирующей доступ к участкам связывания миозина на семи мономерах актина, прилегающих к молекуле тропомиозина.

После описания системы, препятствующей активности поперечных мостиков и тем самым удерживающей мышечное волокно в состоянии покоя, можно поставить вопрос: что позволяет поперечным мостикам все-таки связываться с актином и начинать движение? Для этого молекулы тропомиозина должны быть смещены из своего блокирующего положения на актиновой нити. Это происходит, когда ионы Ca^2 связываются со специфическими участками молекул тропонина (но не тропомиозина). Связывание Ca^2 сопровождается изменением конформации тропонина, и тропомиозин, поскольку он связан с тропонином, смещается от участков связывания миозина на актиновых молекулах. И наоборот, при удалении Ca^{2+} от тропонина сократительная активность выключается.

Таким образом, от концентрации Ca^{2+} в цитоплазме зависит количество занятых Ca^{2+}-связывающих участков тропонина, что, в свою очередь, определяет, какое количество участков актина доступно для взаимодействия с поперечными мостиками. Изменения цитоплазматической концентрации Ca^{2+} регулируются электрическими процессами в плазматической мембране мышечного волокна. Об этом пойдет речь в следующем подразделе.

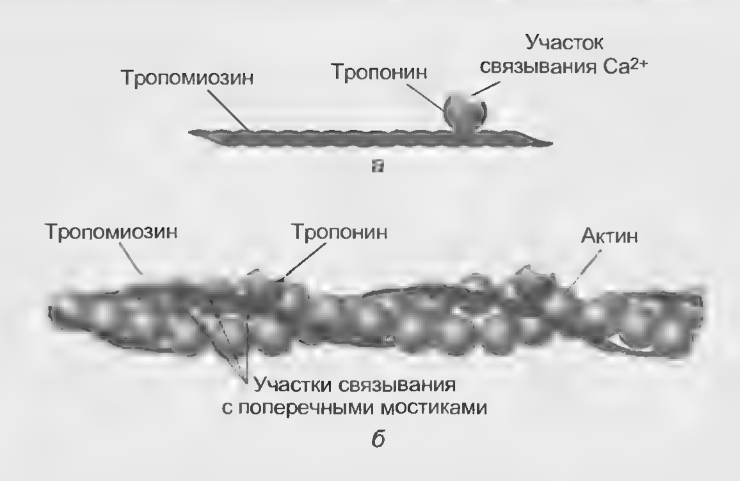


Рис. 30.13. (а) Молекула тропонина, связанная с молекулой тропомиозина. (б) Две спиральные цепи тропомиозина, обвивающие тонкий филамент, регулируют доступ поперечных мостиков к участкам их связывания с актином

30.2.3. Электромеханическое сопряжение

Электромеханическое сопряжение – это последовательность процессов, в результате которых потенциал действия плазматической мембраны мышечного волокна приводит к запуску цикла поперечных мостиков. Плазматическая мембрана скелетных мышц электрически возбудима и способна генерировать распространяющийся потенциал действия посредством механизма, аналогичного тому, который действует в нервных клетках. Потенциал действия в волокне скелетной мышцы длится 1 – 2 мс и заканчивается раньше, чем появятся какие-либо признаки механической активности (рис. 30.14).

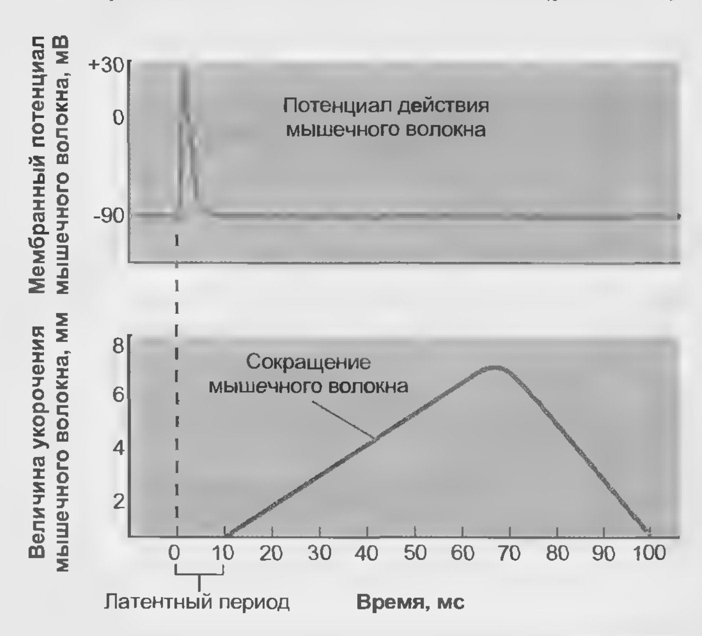


Рис. 30.14. Соотношение между временным ходом потенциала действия в мышечном волокне и возникающим в результате этого сокращением мышечного волокна с последующим его расслаблением

Начавшаяся механическая активность может продолжаться более 100 мс. Электрическая активность плазматической мембраны не оказывает **прямого влияния** на сократительные белки, а вызывает повышение цитоплазматической концентрации ионов Ca^{2+}, которые продолжают активировать сократительный аппарат и после прекращения электрического процесса.

В состоянии покоя в мышечном волокне концентрация свободного ионизированного Ca^{2+} в цитоплазме вокруг толстых и тонких филаментов очень низка, около 10^{-7} моль/л. При такой низкой концентрации ионы Ca^{2+} занимают очень небольшое количество участков связывания на молекулах тропонина, поэтому тропомиозин блокирует активность поперечных мостиков. После потенциала действия концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме быстро возрастает, и они связываются с тропонином, устраняя блокирующий эффект тропомиозина и инициируя цикл поперечных мостиков. Источником поступления Ca^{2+} в цитоплазму является саркоплазматический ретикулум мышечного волокна.



а

б

Рис. 30.15. (а) Схема организации саркоплазматического ретикулума, поперечных трубочек и миофибрилл. (*б*) Схема анатомической структуры поперечных трубочек и саркоплазматического ретикулума в индивидуальном волокне скелетной мышцы

Саркоплазматический ретикулум мышц гомологичен эндоплазматическому ретикулуму других клеток. Он располагается вокруг каждой миофибриллы наподобие «рваного рукава», сегментами которого окружены А- и I-диски (рис. 30.15). Концевые части каждого сегмента расширяются в виде так называемых **латеральных цистерн**, соединенных друг с другом серией более тонких трубок. В латеральных цистернах депонируется Ca^{2+}; после возбуждения плазматической мембраны он высвобождается.

Отдельную систему составляют **поперечные трубочки (Т-трубочки)**, которые пересекают мышечное волокно на границе дисков А и I, проходят между латеральными цистернами двух смежных саркомеров и выходят на поверхность волокна, составляя единое целое с плазматической мембраной. Просвет Т-трубочки заполнен внеклеточной жидкостью, окружающей мышечное волокно. Ее мембрана, как и плазматическая, способна к проведению потенциала действия. Возникнув в плазматической мембране, потенциал действия быстро распространяется по поверхности волокна и мембране Т-трубочек в глубь клетки. Достигнув области Т-трубочек, прилегающих к латеральным цистернам, потенциал действия активирует потенциалзависимые «воротные» белки их мембраны, физически или химически сопряженные с кальциевыми каналами мембраны латеральных цистерн. Таким образом, деполяризация мембраны Т-трубочек, обусловленная потенциалом действия, приводит к открыванию кальциевых каналов мембраны латеральных цистерн, содержащих Ca^{2+} в высокой концентрации, и ионы Ca^{2+} выходят в цитоплазму. Повышение цитоплазматического уровня Ca^{2+} обычно бывает достаточным для активации всех поперечных мостиков мышечного волокна.

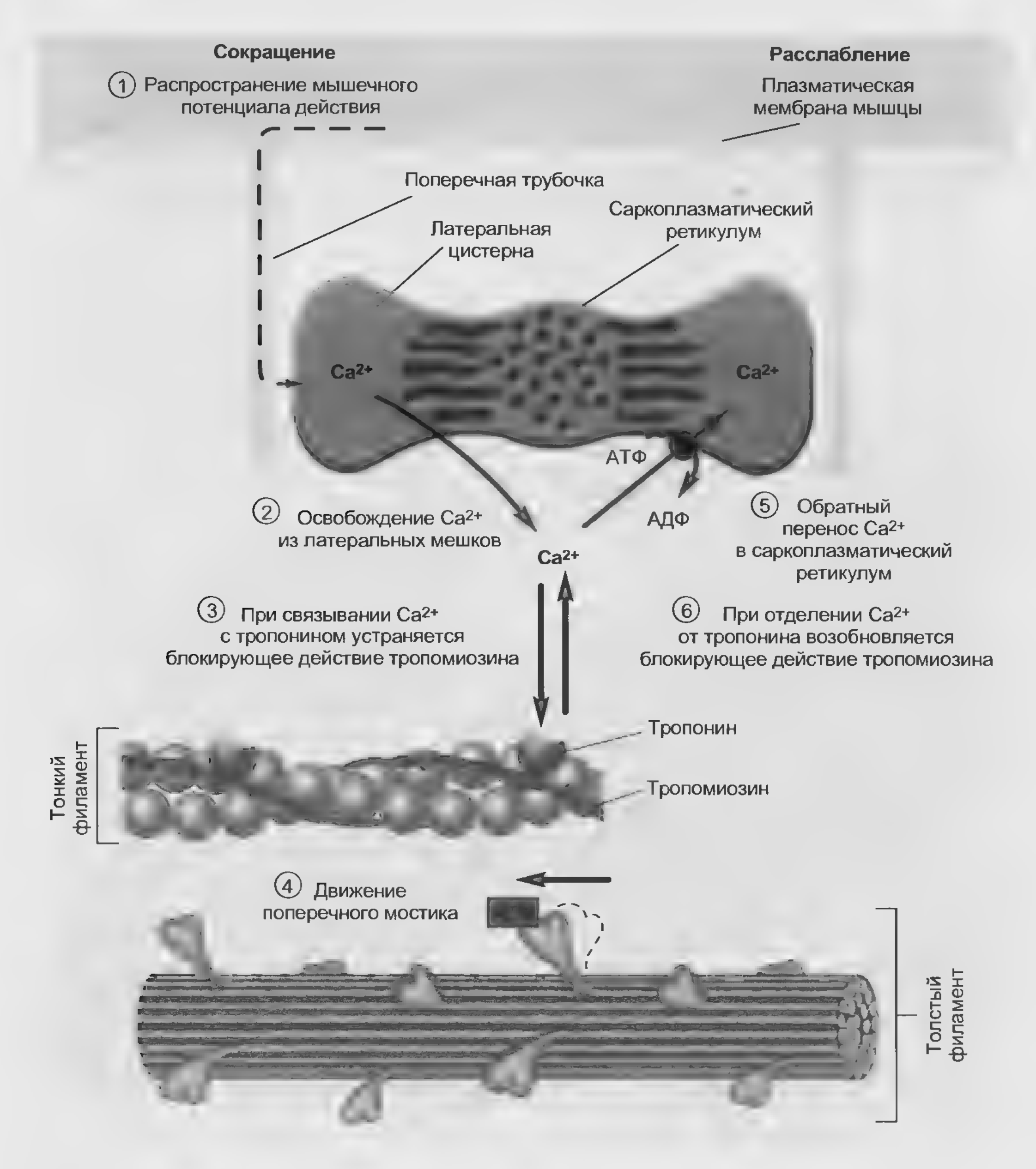


Рис. 30.16. Высвобождение ионов Ca^{2+} и их обратный перенос в саркоплазматический ретикулум в процессе сокращения и расслабления волокна скелетной мышцы

Таблица 30.1

Функциональная роль АТФ в процессе сокращения скелетной мышцы

1. В результате вызываемого миозином гидролиза АТФ поперечные мостики получают энергию для развития тянущего усилия.
2. Связывание АТФ с миозином сопровождается отсоединением поперечных мостиков, прикрепленных к актину, и создается возможность повторения цикла их активности.
3. Гидролиз АТФ под действием Ca^{2+}-АТФазы саркоплазматического ретикулума поставляет энергию для активного транспорта Ca^{2+} в латеральные цистерны саркоплазматического ретикулума, что приводит к снижению цитоплазматического Ca^{2+} до исходного уровня; соответственно, сокращение завершается и мышечное волокно расслабляется

Процесс сокращения продолжается, пока ионы Ca^{2+} связаны с тропонином, т.е. до тех пор, пока их концентрация в цитоплазме не вернется к исходному низкому значению. Мембрана саркоплазматического ретикулума содержит Ca^{2+}-АТФазу - интегральный белок, осуществляющий активный транспорт Ca^{2+} из цитоплазмы обратно в полость саркоплазматического ретикулума. Ca^{2+} высвобождается из ретикулума в результате распространения потенциала действия по Т-трубочкам; для его возвращения в ретикулум нужно гораздо больше времени, чем для выхода. Поэтому повышенная концентрация Ca^{2+} в цитоплазме сохраняется в течение некоторого времени и сокращение мышечного волокна продолжается после завершения потенциала действия.

Подведем итог. Сокращение обусловлено высвобождением ионов Ca^{2+}, хранящихся в саркоплазматическом ретикулуме; когда Ca^{2+} поступает обратно в ретикулум, сокращение заканчивается и начинается расслабление (рис. 30.16). Источником энергии для кальциевого насоса служит АТФ — это одна из трех его главных функций в мышечном сокращении (табл. 30.1).

30.2.4. Возбуждение мембраны мышечного волокна: нервно-мышечное соединение

Мы только что говорили, что сигналом для запуска сокращения служит потенциал действия плазматической мембраны волокна скелетной мышцы. Очередной вопрос: каким образом он возникает? В скелетных мышцах потенциалы действия можно вызвать только одним способом - раздражением нервных волокон. Для инициации сокращений сердечной мышцы и гладкой мускулатуры есть, как мы увидим позднее, и другие механизмы.

Волокна скелетных мышц иннервируются аксонами нервных клеток, называемых **мотонейронами** (или соматическими эфферентными нейронами). Тела этих клеток расположены в стволе мозга или в спинном мозге. Аксоны мотонейронов покрыты миелиновой оболочкой, а их диаметр больше, чем у других аксонов, поэтому они проводят потенциалы действия с высокой скоростью, обеспечивая поступление сигналов из ЦНС к волокнам скелетных мышц лишь с минимальной задержкой.

Войдя в мышцу, аксон мотонейрона разделяется на множество ветвей, каждая из которых образует одно соединение с мышечным волокном. Один мотонейрон иннервирует много мышечных волокон, но каждым мышечным волокном управляет ветвь только от одного мотонейрона. Мотонейрон и мышечные волокна, которые он иннервирует, составляют **двигательную единицу** (рис. 30.17, *а*). Мышечные волокна одной двигательной единицы находятся в одной и той же мышце, но не в виде компактной группы, а рассеяны по ней (рис. 30.17, *б*). Когда в мотонейроне возникает потенциал действия, все они получают стимул к сокращению.

При подходе аксона к поверхности мышечного волокна миелиновая оболочка заканчивается, и он образует терминальную часть (нервное окончание) в виде нескольких коротких отростков, располагающихся в желобках на поверхности мышечного волокна. Область плазматической мембраны мышечного волокна, лежащая непосредственно под нервным окончанием, обладает особыми свойствами и называется **двигательной концевой пластинкой**. Структура, состоящая из нервного окончания и двигательной концевой пластинки, — это **нервно-мышечное соединение** (нервно-мышечный синапс) (рис. 30.18).

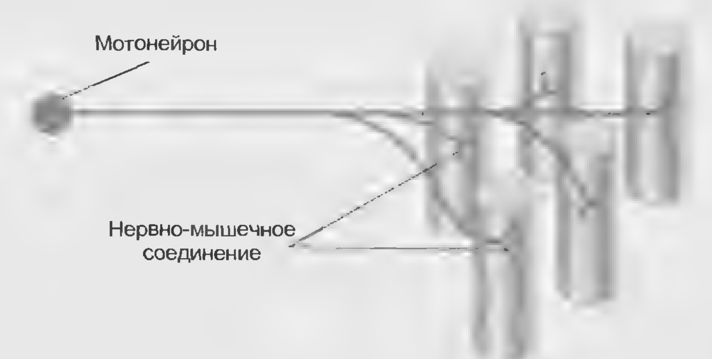




Рис. 30.17. (а) Двигательная единица, состоящая из одного мотонейрона и иннервируемых им мышечных волокон. (*б*) Две двигательные единицы; их волокна располагаются в мышце вперемежку



Рис. 30.18. Нервно-мышечное соединение. Окончания двигательного аксона погружены в желобки на поверхности мышечного волокна

Терминали аксонов мотонейрона (двигательные нервные окончания) содержат пузырьки, аналогичные тем, которые обнаружены в межнейронных синапсах. Пузырьки заполнены нейромедиатором **ацетилхолином** (ACh). Поступающий от мотонейрона потенциал действия деполяризует плазматическую мембрану нервного окончания, вследствие чего открываются потенциалзависимые кальциевые каналы и в нервное окончание входит Ca^{2+} из внеклеточной среды. Ионы Ca^{2+} связываются с белками, которые обеспечивают слияние мембраны ACh-содержащих везикул с плазматической мембраной нервного окончания и высвобождение ACh в синаптическую щель, разделяющую нервное окончание и двигательную концевую пластинку.

Молекулы ACh диффундируют от нервного окончания к двигательной концевой пластинке, где связываются с ацетилхолиновыми рецепторами никотинового типа. При связывании с ACh открывается ионный канал каждого рецепторного белка, проницаемый как для Na^+, так и для K^+. Из-за разницы трансмембранных электрохимических градиентов этих ионов входящий в мышечное волокно поток Na^+ больше, чем выходящий поток K^+, благодаря чему возникает местная деполяризация двигательной концевой пластинки — **потенциал концевой пластинки (ПКП)**. ПКП аналогичен ВПСП в межнейронных синапсах.

Однако амплитуда одиночного ПКП существенно выше, чем ВПСП, потому что в нервно-мышечном соединении высвобождаемый нейромедиатор попадает на более обширную поверхность, где связывается с гораздо бо́льшим количеством рецепторов и где, следовательно, открывается намного больше ионных каналов. По этой причине амплитуда одиночного ПКП обычно бывает более чем достаточна для того, чтобы в смежной с концевой пластинкой области плазматической мышечной мембраны возник местный электрический ток, инициирующий потенциал действия. Затем потенциал действия распространяется по поверхности мышечного волокна посредством такого же механизма (рис. 30.19), что

Рис. 30.19. События в нервно-мышечном соединении, приводящие к генерированию потенциала действия в плазматической мембране мышечного волокна

и в мембране аксона. Большинство нервно-мышечных соединений расположены в срединной части мышечного волокна, откуда возникший потенциал действия распространяется к обоим его концам.

Таким образом, каждый потенциал действия мотонейрона, как правило, вызывает потенциал действия в каждом мышечном волокне своей двигательной единицы. Иная ситуация складывается в межнейронных синапсах, где деполяризация постсинаптической мембраны достигает порогового уровня только в результате временной и пространственной суммации нескольких ВПСП и только тогда генерируется потенциал действия.

Между межнейронным и нервно-мышечным синапсами есть и другое различие. В некоторых межнейронных синапсах наблюдаются ТПСП, которые гиперполяризуют, т. е. стабилизируют постсинаптическую мембрану, снижая вероятность генерирования потенциала действия. Тормозные потенциалы никогда не возникают в скелетной мышце человека, здесь все нервно-мышечные соединения возбуждающие.

Наряду с рецепторами ACh, на двигательной концевой пластинке присутствует фермент **ацетилхолинэстераза**, которая его расщепляет (так же, как в других холинергических синапсах). ACh, связанный с рецепторами, находится в равновесии со свободным ACh в синаптической щели между мембранами аксона и мышцы. По мере того, как концентрация свободного ACh снижается вследствие его расщепления ацетилхолинэстеразой, уменьшается количество ACh, способного связываться с рецепторами. Когда не останется рецепторов, связанных с ним, ионные каналы концевой пластинки окажутся закрытыми. Деполяризация концевой пластинки завершается, мембранный потенциал возвращается к уровню покоя и концевая пластинка вновь способна отвечать на ACh, высвобождаемый при поступлении к нервному окончанию следующего потенциала действия.

Все явления от инициации потенциала действия мотонейрона до сокращения и расслабления волокна скелетной мышцы обобщены в табл. 30.2.

Деятельность нервно-мышечного соединения может нарушаться при заболеваниях и химических воздействиях; механизмы нарушений разнообразны. Например, **кураре** (смертельный яд, которым индейцы Южной

Таблица 30.2

Последовательные явления от инициации потенциала действия мотонейрона до сокращения мышечного волокна

1. Потенциал действия, возникший в мотонейроне, распространяется по аксону.
2. Потенциал действия запускает высвобождение ACh из нервных окончаний нервно-мышечного соединения.
3. ACh диффундирует от нервных окончаний к двигательной концевой пластинке мышечного волокна.
4. ACh связывается с рецепторами двигательной концевой пластинки, открывая ионные каналы для Na^+ и K^+.
5. Входящий поток Na^+, который больше, чем выход K^+, деполяризует мембрану, вызывая ПКП.
6. Местные токи деполяризуют смежную область мышечной мембраны до порогового уровня, при котором генерируется потенциал действия, распространяющийся по поверхности мышечного волокна и поперечным трубочкам в глубь него.
7. Потенциал действия, поступивший по мембране поперечных трубочек, запускает высвобождение Ca^{2+} латеральных мешков саркоплазматического ретикулума.
8. Ионы Ca^{2+} связываются с тропонином актиновых филаментов: в результате тропомиозин смещается из своего блокирующего положения, открывая участки связывания актина с поперечными мостиками толстых филаментов
9. Получившие энергию миозиновые поперечные мостики связываются с актином $$A + M^* \cdot АДФ \cdot P_i \rightarrow A \cdot M^* \cdot P_i$$
10. Благодаря связыванию миозин освобождается из напряженной конформации; при этом каждый поперечный мостик совершает движение по дуге $$A \cdot M^* \cdot АДФ \cdot P_i \rightarrow A \cdot M + АДФ + P_i$$
11. АТФ связывается с миозином, разрывая связь между актином и миозином, что позволяет поперечным мостикам отделиться от актина $$A \cdot M + АТФ \rightarrow A + M \cdot АТФ$$
12. АТФ, связанная с миозином, расщепляется, снабжая энергией миозиновые поперечные мостики $$M \cdot АТФ \rightarrow M^* \cdot АДФ \cdot P_i$$
13. Поперечные мостики повторяют этапы с 9-го по 12-й, обеспечивая скольжение тонких филаментов вдоль толстых. Циклические движения поперечных мостиков повторяются до тех пор, пока ионы Ca^{2+} остаются связанными с тропонином.
14. Цитоплазматическая концентрация Ca^{2+} снижается в процессе активного транспорта ионов посредством Ca^{2+}-АТФазы в саркоплазматический ретикулум.
15. При удалении Ca^{2+} от тропонина тропомиозин возвращается в блокирующее положение; циклические движения поперечных мостиков останавливаются, мышечное волокно расслабляется

Америки обрабатывали свои стрелы) прочно связывается с ацетилхолиновыми рецепторами, но не открывает ионные каналы, связанные с рецепторами, и не разрушается ацетилхолинэстеразой. ACh не может связаться с рецептором, занятым кураре, поэтому, несмотря на нормальное проведение потенциалов действия по двигательным нервам и высвобождение ACh из нервных окончаний, в двигательных концевых пластинках не возникают ПКП и мышечные волокна не сокращаются. Поскольку нервно-мышечная передача возбуждения необходима для сокращений дыхательных мышц (как и других скелетных мышц), отравление ядом кураре может привести к смерти от удушья. Курареподобные вещества в низких концентрациях используются при некоторых хирургических операциях, когда необходимо предотвратить мышечные сокращения в области вмешательства. При этом дыхание больного поддерживается путем искусственной вентиляции легких до тех пор, пока вещество не будет удалено из организма.

Нервно-мышечную передачу можно также блокировать путем ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы. Таким действием обладают некоторые органические фосфаты, главные ингредиенты ряда пестицидов, и нервнопаралитические газы, разработанные в качестве биологического оружия. В присутствии этих веществ ACh нормальным образом высвобождается из нервных окончаний в ответ на потенциал действия мотонейрона и связывается с рецепторами концевой пластинки. Однако из-за угнетения ацетилхолинэстеразы он не разрушается и ионные каналы концевой пластинки остаются открытыми, что приводит к стойкой деполяризации концевой пластинки и смежной области мышечной мембраны. Деполяризованная мышечная мембрана не способна генерировать потенциалы действия, так как потенциалзависимые натриевые каналы находятся в инактивированном состоянии, для прекращения которого требуется реполяризация мембраны. В результате последующие нервные импульсы уже не могут вызвать сокращений мышцы; наступает мышечный паралич и смерть от удушья.

Еще одна группа веществ, включающая токсин бактерии Clostridium botulinum, блокирует высвобождение ACh из двигательных нервных окончаний. Ботулинический токсин обладает свойствами фермента, расщепляющего белок, который обеспечивает связывание и слияние ACh-содержащих синаптических везикул с плазматической мембраной нервного окончания. Этот токсин вызывает пищевое отравление, называемое **ботулизмом**, и является одним из самых сильных среди известных ядов, поскольку эффективен в очень низких дозах.

30.3. МЕХАНИКА СОКРАЩЕНИЯ ОДИНОЧНОГО МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА

Сила, с которой мышца при ее сокращении действует на предмет, называется **мышечным напряжением** (tension); сила действия предмета (обычно его веса) на мышцу — это **нагрузка** (load). Силы мышечного напряжения и нагрузки противодействуют друг другу. Приведет ли сила, генерируемая мышечным волокном, к его укорочению, зависит от их относительных величин. Чтобы мышечное волокно укоротилось и переместило нагрузку, его напряжение должно быть больше противодействующей нагрузки.

Если мышца развивает напряжение, но не укорачивается (и не удлиняется), сокращение называется **изометрическим** (длина мышцы постоянна). Оно происходит, когда мышца удерживает нагрузку в постоянном положении либо развивает силу по отношению к нагрузке, масса (вес) которой больше, чем мышечное напряжение. Если мышца укорачивается, а нагрузка на нее остается постоянной, сокращение называется **изотоническим** (напряжение мышцы постоянно).

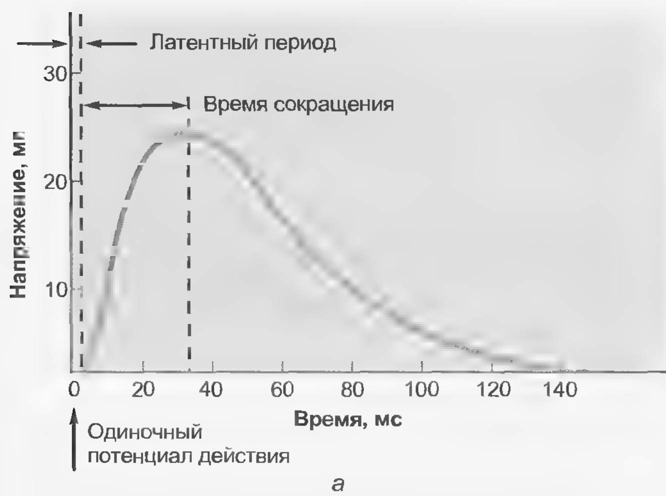
Третий тип сокращения — **удлиняющее сокращение** (эксцентрическое сокращение), когда действующая на мышцу нагрузка больше, чем напряжение, развиваемое поперечными мостиками. В такой ситуации нагрузка растягивает мышцу, несмотря на противодействующую силу, создаваемую движениями поперечных мостиков. Эксцентрическое сокращение происходит, если поддерживаемый мышцей объект смещается вниз (например, человек садится из положения стоя или спускается вниз по лестнице). Следует подчеркнуть, что в подобных условиях удлинение мышечных волокон – не активный процесс, осуществляемый сократительными белками, а результат действия на мышцу внешней силы. В отсутствие внешней силы, удлиняющей мышцу, волокно при его стимуляции будет только **укорачиваться**, но не удлиняться. Все три типа сокращения – изометрическое, изотоническое и эксцентрическое — это естественные события повседневной деятельности.

При каждом типе сокращения поперечные мостики ритмически повторяют свой цикл, состоящий из четырех стадий (см. рис. 30.12). На стадии 2 изотонического сокращения поперечные мостики, связанные с актином, совершают свое вращательное движение, заставляя саркомеры укорачиваться. По-другому происходит при изометрическом сокращении: из-за нагрузки, действующей на мышцу, связанные с актином поперечные мостики не могут сдвинуть тонкие филаменты, но передают им силу — изометрическое напряжение. Во время стадии 2 эксцентрического сокращения поперечные мостики испытывают действие нагрузки, которая тянет их назад к Z-пластинке, при этом они остаются прикрепленными к актину и развивают усилие. Стадии 1, 3 и 4 проходят одинаково при всех трех типах сокращений. Таким образом, при каждом типе сокращения сократительные белки претерпевают одинаковые химические изменения. Конечный результат (укорочение, отсутствие изменений длины или удлинение) определяется величиной нагрузки на мышцу.

Для описания деятельности одиночных волокон и всей мышцы применяются одни и те же термины. Сначала мы рассмотрим механику сокращения одного мышечного волокна, затем обсудим факторы, регулирующие механические явления при сокращении целой мышцы.

30.3.1. Одиночное сокращение

Механический ответ отдельного мышечного волокна на одиночный потенциал действия называется **одиночным сокращением** (twitch). Основные характеристики одиночного изометрического сокращения показаны на рис. 30.20, *а*. Начало мышечного напряжения запаздывает на несколько миллисекунд по отношению к потенциалу действия. В течение этого **латентного периода** проходят все этапы электромеханического сопряжения. Интервал от начала развития напряжения до момента его максимума — это **время сокращения**. Оно различно для разных типов волокон скелетных мышц. Время сокращения быстрых волокон не превышает 10 мс, тогда как для более медленных волокон оно не меньше 100 мс. Длительность сокращения определяется тем, как долго цитоплазматическая концентрация Ca^{2+} остается повышенной, обеспечивая продолжение циклической активности поперечных мостиков. Время сокращения обусловлено активностью



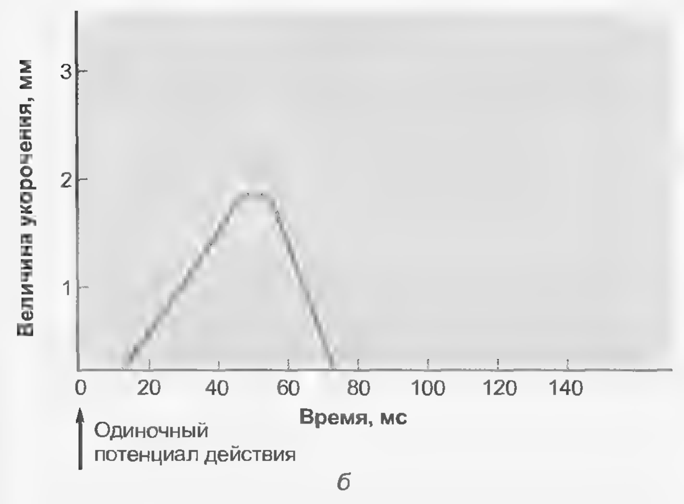


Рис. 30.20. (а) Одиночное изометрическое сокращение волокна скелетной мышцы после одного потенциала действия. (б) Одиночное изотоническое сокращение волокна скелетной мышцы после одного потенциала действия

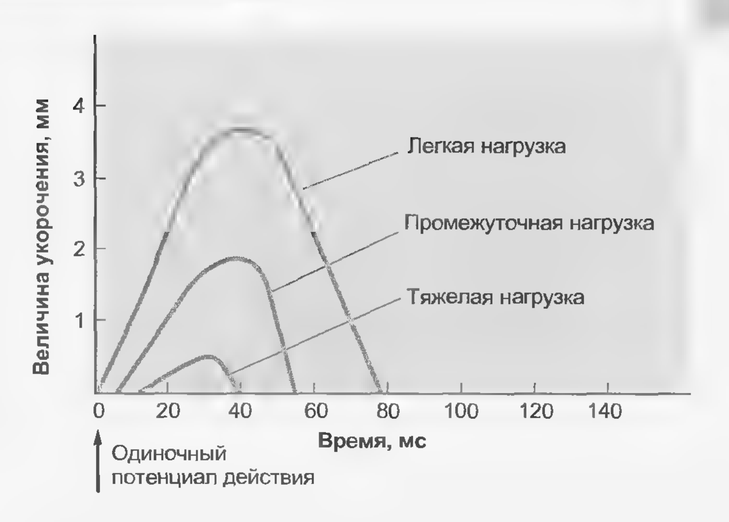


Рис. 30.21. Одиночные изотонические сокращения при разных нагрузках. Величина, скорость и продолжительность укорочения уменьшаются с увеличением нагрузки, тогда как интервал времени от стимула до начала укорочения возрастает

Ca^{2+}-АТФазы саркоплазматического ретикулума, которая в быстрых волокнах выше, чем в медленных.

Сравнение одиночных сокращений одного и того же мышечного волокна при разных режимах его деятельности показывает (рис. 30.20, *б*), что латентный период больше для изотонического сокращения, чем для изометрического, тогда как длительность механического процесса меньше в случае изотонического сокращения (т.е. при укорочении), чем изометрического (т.е. при генерировании силы).

Характеристики изотонического сокращения зависят также от веса поднимаемой нагрузки (рис. 30.21). А именно, при более тяжелой нагрузке: 1) латентный период продолжительнее; 2) скорость укорочения (величина укорочения мышцы в единицу времени), длительность сокращения и величина укорочения мышцы меньше.

Рассмотрим подробнее последовательность явлений во время изотонического одиночного сокращения. При возбуждении мышечного волокна поперечные мостики начинают развивать силу, однако укорочение не начнется, пока мышечное напряжение не превысит нагрузку на волокно. Таким образом, укорочению предшествует период **изометрического сокращения**, в течение которого возрастает напряжение. Чем тяжелее нагрузка, тем больше потребуется времени, чтобы оно сравнялось с величиной нагрузки и началось укорочение. Если нагрузку повышать, то в конце концов мышечное волокно не сможет ее поднять, скорость и степень укорочения будут равны нулю и сокращение станет чисто изометрическим.

30.3.2. Соотношение между нагрузкой и скоростью укорочения

Из повседневного опыта хорошо известно, что легкие предметы можно передвинуть быстрее, чем тяжелые. Следовательно, скорость укорочения мышечно-



Рис. 30.22. Скорость укорочения и удлинения волокна скелетной мышцы в зависимости от нагрузки. Отметим, что сила, действующая на поперечные мостики во время удлиняющего сокращения, больше, чем максимальное изометрическое напряжение

го волокна уменьшается при увеличении нагрузки (рис. 30.22). Скорость укорочения максимальна в отсутствие нагрузки и равна нулю, когда та соответствует силе максимального изометрического напряжения. Если нагрузка станет больше, чем максимальное изометрическое напряжение, произойдет **удлинение** мышечного волокна со скоростью, возрастающей с увеличением нагрузки; при очень большой нагрузке волокно разорвется.

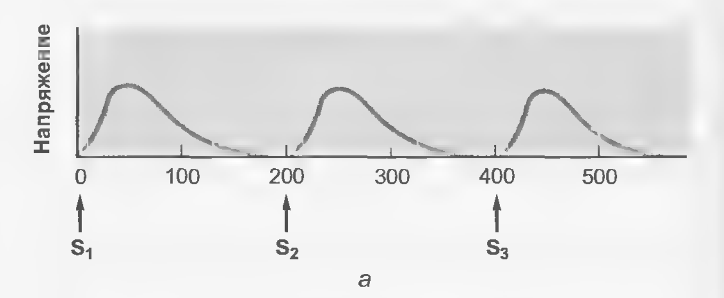
Скорость укорочения определяется частотой повторения рабочих циклов каждого поперечного мостика и, в конечном итоге, частотой расщепления молекул АТФ, поскольку в каждом цикле поперечного мостика расщепляется одна такая молекула. Если нагрузка на поперечный мостик увеличивается, молекулы АТФ подвергаются гидролизу реже (по ряду причин) и, следовательно, снижается скорость укорочения.

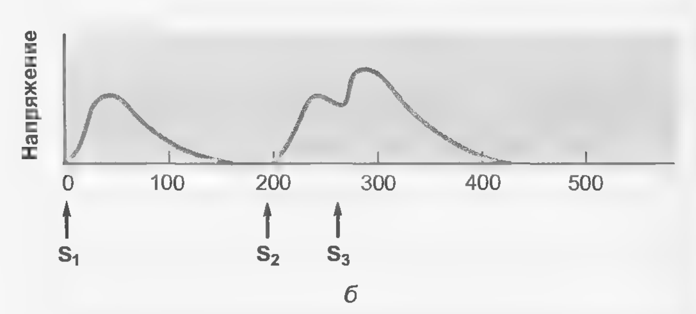
30.3.3. Соотношение между частотой и напряжением

Поскольку длительность одного потенциала действия в скелетном мышечном волокне составляет 1 – 2 мс, а одиночное сокращение может продолжаться 100 мс, момент инициации второго потенциала действия может попасть на период механической активности. На рис. 30.23 представлены изометрические сокращения мышечного волокна в ответ на три последовательных стимула. Изометрическое сокращение в ответ на первый стимул S_1 продолжалось 150 мс (рис. 30.23, *а*). Второй стимул S_2, поданный через 200 мс после S_1, когда мышечное волокно уже полностью расслабилось, вызвал второе сокращение, идентичное первому, а третий стимул S_3 с таким же интервалом — третье идентичное сокращение. На рис. 30.23, *б* интервал $S_1 - S_2$ остался равным 200 мс, а третий стимул был подан через 60 мс после S_2, когда механический ответ на S_2 начал снижаться, но еще не закончился. Стимул S_3 вызвал сократительный ответ, максимальное напряжение которого превысило ответ на S_2. На рис. 30.23, *в* интервал $S_2 - S_3$ был уменьшен до10 мс и максимальный механический ответ увеличился еще больше, причем ответ на S_3 оказался продолжением ответа на S_2.

Увеличение мышечного напряжения при последовательных потенциалах действия, возникающих до окончания фазы механической активности, называется **суммацией**. При слиянии одиночных сокращений во время ритмического раздражения наблюдается **тетанус** (тетаническое сокращение). При низких частотах раздражения механический ответ может быть волнообразным, так как волокно частично расслабляется в промежутках между стимулами, — это зубчатый тетанус. Если частоту раздражения повысить, получается гладкий тетанус без осцилляций (рис. 30.24).

По мере повышения частоты потенциалов действия величина напряжения возрастает в результате суммации до тех пор, пока гладкий тетанус не достигнет максимума, после которого напряжение не будет увеличиваться при дальнейшем повышении частоты раздражения. Величина такого максимального тетанического напряжения в 3—5 раз больше, чем во время одиноч-





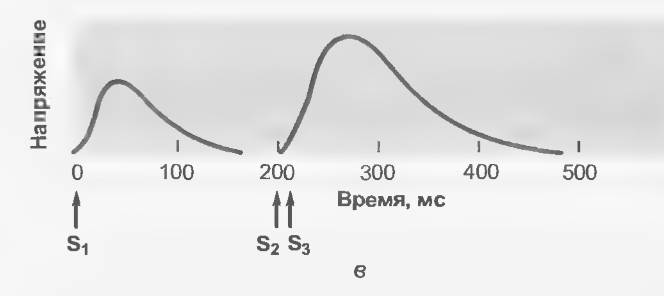


Рис. 30.23. Суммация сокращений в результате уменьшения промежутков времени между стимулами S_2 и S_3

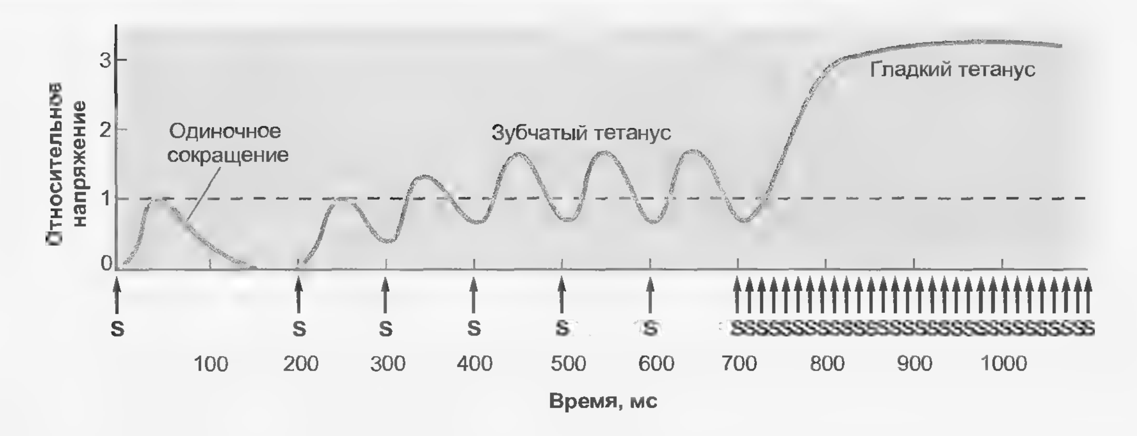


Рис. 30.24. Изометрические сокращения, вызванные серией стимулов с частотой 10 (зубчатый тетанус) и 100 (слитный тетанус) в секунду; для сравнения показано одиночное сокращение

ного изометрического сокращения. Поскольку время сокращения отличается для разных мышечных волокон, частота раздражения, вызывающая максимальное тетаническое напряжение, для разных волокон не одинакова.

Чтобы объяснить причины суммации, нужно рассмотреть, какие процессы происходят в мышечных волокнах. Но сначала расскажем об упругих свойствах мышцы. Она содержит пассивные упругие элементы (участки толстых и тонких филаментов, а также сухожилия), последовательно соединенные с сократительными элементами (генерирующими силу). Последовательные упругие элементы действуют как пружины, через которые активная сила, генерируемая поперечными мостиками, передается нагрузке. Следовательно, временной ход напряжения при изометрическом сокращении включает период, необходимый для растяжения последовательных упругих элементов.

Напряжение мышечного волокна в конкретный момент времени зависит от следующих факторов: 1) число поперечных мостиков, прикрепленных к актину и находящихся на стадии 2 цикла поперечных мостиков в каждом саркомере; 2) сила, создаваемая каждым поперечным мостиком; 3) длительность активного состояния поперечных мостиков. Один потенциал действия вызывает в мышечном волокне высвобождение такого количества Ca^{2+}, которое достаточно для насыщения тропонина, поэтому все участки связывания миозина на тонких филаментах изначально доступны. Однако связывание высокоэнергетической формы поперечных мостиков с этими участками (стадия 1 цикла поперечного мостика) занимает некоторое время, а кроме того, как отмечалось выше, необходимо время для растяжения последовательных упругих элементов. В результате, несмотря на изначальную доступность всех участков связывания при одиночном сокращении, максимальное напряжение развивается не сразу. Еще одно обстоятельство: почти сразу после высвобождения ионов Ca^{2+} начинается их обратный перенос в саркоплазматический ретикулум, так что концентрация Ca^{2+} в цитоплазме постепенно снижается относительно прежнего высокого уровня и, следовательно, на актиновых нитях остается все меньше участков связывания миозина, способных взаимодействовать с поперечными мостиками. Таким образом, при одиночном сокращении поперечные мостики находятся в активном состоянии не настолько долго, чтобы произошло то максимальное растяжение последовательных эластических элементов, которое соответствует максимальной силе, развиваемой этими мостиками.

Иная ситуация складывается во время тетанического сокращения. Каждый очередной потенциал действия вызывает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума раньше, чем заканчивается обратный перенос всех ионов Ca^{2+}, находящихся в цитоплазме после предыдущего потенциала действия. Благодаря этому устойчиво поддерживается повышенная цитоплазматическая концентрация Ca^{2+} и, значит, не уменьшается количество доступных для связывания с миозином участков на актиновых филаментах. В итоге количество этих участков остается на максимальном уровне, циклическая активность поперечных мостиков продолжается достаточно долго, чтобы обеспечить растяжение последовательных упругих элементов и передачу максимального напряжения к концам мышечного волокна.

30.3.4. Соотношение между длиной мышцы и ее напряжением

Пассивные упругие свойства расслабленной мышцы обусловлены главным образом особенностями организации белка титина, молекула которого одним концом прикреплена к Z-пластинке, другим – к толстому филаменту и действует подобно пружине. По мере растяжения мышцы пассивное напряжение расслабленного волокна возрастает, но не за счет активных движений поперечных мостиков, а благодаря растягиванию титиновых нитей. Если растянутое волокно отпустить, его длина вернется к равновесному состоянию, так же как сокращается в аналогичной ситуации полоска резины. Однако очень важно, что растяжение приводит не только к пассивному напряжению мышечного волокна, но и к изменению его активного напряжения при сокращении. Поэтому сила, генерируемая во

время сокращения, зависит от исходной длины мышечного волокна. Это видно в эксперименте, когда мышечное волокно растягивают на разную длину и регистрируют величину активного напряжения в ответ на стимулы (рис. 30.25). Длина, при которой волокно генерирует наибольшее активное изометрическое напряжение, называется **оптимальной длиной**, L_o.

При длине мышечного волокна, равной 60 % от L_o, волокно не генерирует напряжения в ответ на стимул. По мере растяжения волокна от этого исходного уровня активное изометрическое напряжение возрастает при каждом значении длины вплоть до максимума при длине L_o. В ходе дальнейшего удлинения волокна его напряжение падает. При длине, составляющей 175 % и более от L_o, волокно не реагирует на раздражение.

Когда скелетные мышцы тела расслаблены, длина большинства их волокон приближается к L_o и, следовательно, оптимальна для генерирования силы. Длина расслабленных волокон меняется под действием нагрузки или в результате растягивания, обусловленного сокращением других мышц, однако пассивные изменения длины расслабленных волокон ограничены, поскольку мышцы прикреплены к костям. Это изменение редко превышает 30 %, а часто бывает гораздо меньше. В этом диапазоне значений исходной длины активное напряжение мышцы никогда не уменьшается ниже половины напряжения, развиваемого при L_o (см. рис. 30.25).

Соотношение между исходной длиной волокна и его способностью развивать активное напряжение во время сокращения можно объяснить с позиций модели скользящих нитей. При растяжении расслабленного мышечного волокна происходит вытягивание тонких филаментов из пучков толстых, так что зона перекрывания уменьшается. Если волокно растянуто до 1,75 L_o, филаменты уже не перекрываются. Поперечные мостики не могут связываться с актином, и напряжение не развивается. При меньшем растяжении (постепенное изменение длины от 1,75 L_o до L_o) зона перекрывания филаментов увеличивается и напряжение, развиваемое при стимуляции, возрастает прямо пропорционально увеличению количества поперечных мостиков в зоне перекрывания. Самая большая зона перекрывания бывает при L_o; тогда к тонким филаментам может прикрепляться наибольшее количество поперечных мостиков и генерируемое напряжение максимально.

Если длина волокна меньше L_o, развиваемое напряжение снижается ввиду ряда обстоятельств. Во-первых, пучки тонких филаментов с противоположных концов саркомера начинают взаимно перекрываться, мешая прикреплению поперечных мостиков и развитию силы. Во-вторых, по неясным пока причинам при уменьшении длины волокна снижается сродство тропонина к Ca^{2+} и, следовательно, на тонких филаментах уменьшается количество участков, доступных для связывания с поперечными мостиками.

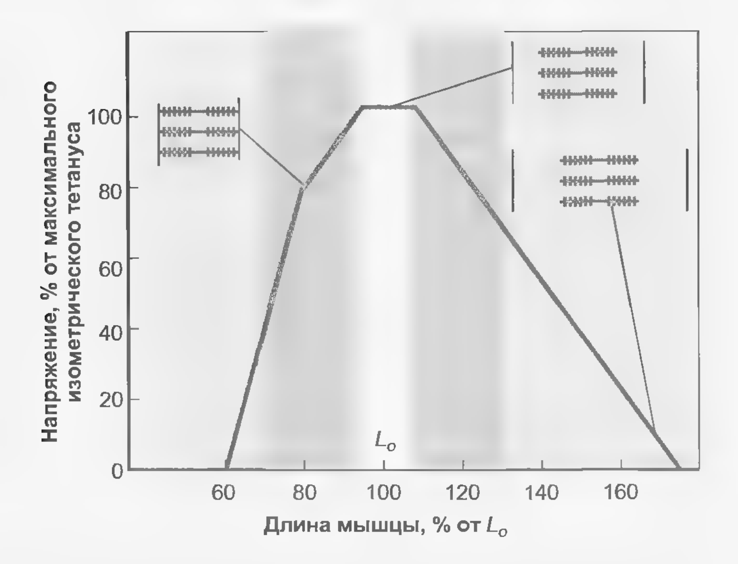


Рис. 30.25. Изменения активного изометрического тетанического напряжения в зависимости от длины мышечного волокна. Голубая область соответствует физиологическому диапазону значений длины волокон в мышце, прикрепленной к кости

30.4. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

Как мы уже видели, АТФ выполняет три функции прямо связанные с мышечным сокращением и расслаблением (см. табл. 30.1). Ни в одной другой клетке не бывает такого резкого одномоментного повышения скорости расщепления АТФ, как в скелетных мышцах при их переходе от состояния покоя к сократительной активности – в 20 раз и даже в несколько сотен раз в зависимости от типа мышечного волокна. Небольшой запас АТФ, имеющийся к началу активности, достаточен лишь для нескольких одиночных сокращений. Чтобы поддерживать длительное сокращение, молекулы АТФ должны образовываться в процессе метаболизма с такой же скоростью, с какой расщепляются во время сокращения.

Существуют три способа образования АТФ во время сокращения мышечного волокна (рис. 30.26): 1) фосфорилирование АДФ путем переноса фосфатной группы от креатинфосфата; 2) окислительное фосфорилирование АДФ в митохондриях; 3) фосфорилирование АДФ в процессе гликолиза в цитоплазме.

Благодаря фосфорилированию АДФ креатинфосфатом обеспечивается очень быстрое образование АТФ в самом начале сокращения. При разрыве химической связи между креатином и фосфатом освобождается примерно столько же энергии, как при разрыве фосфатной связи в молекуле АТФ. Эта энергия вместе с фосфатной группой переходит к АДФ и образуется АТФ; реакция обратима и катализируется фосфокреатинкиназой:

$$\text{Креатинфосфат} + \text{АДФ} \xrightleftharpoons{\text{Креатинкиназа}} \text{Креатин} + \text{АТФ}$$

Несмотря на то, что молекулы креатинфосфата богаты энергией, она не может освобождаться миозином для движений миозиновых поперечных мостиков. В течение периода покоя концентрация креатинфосфата в

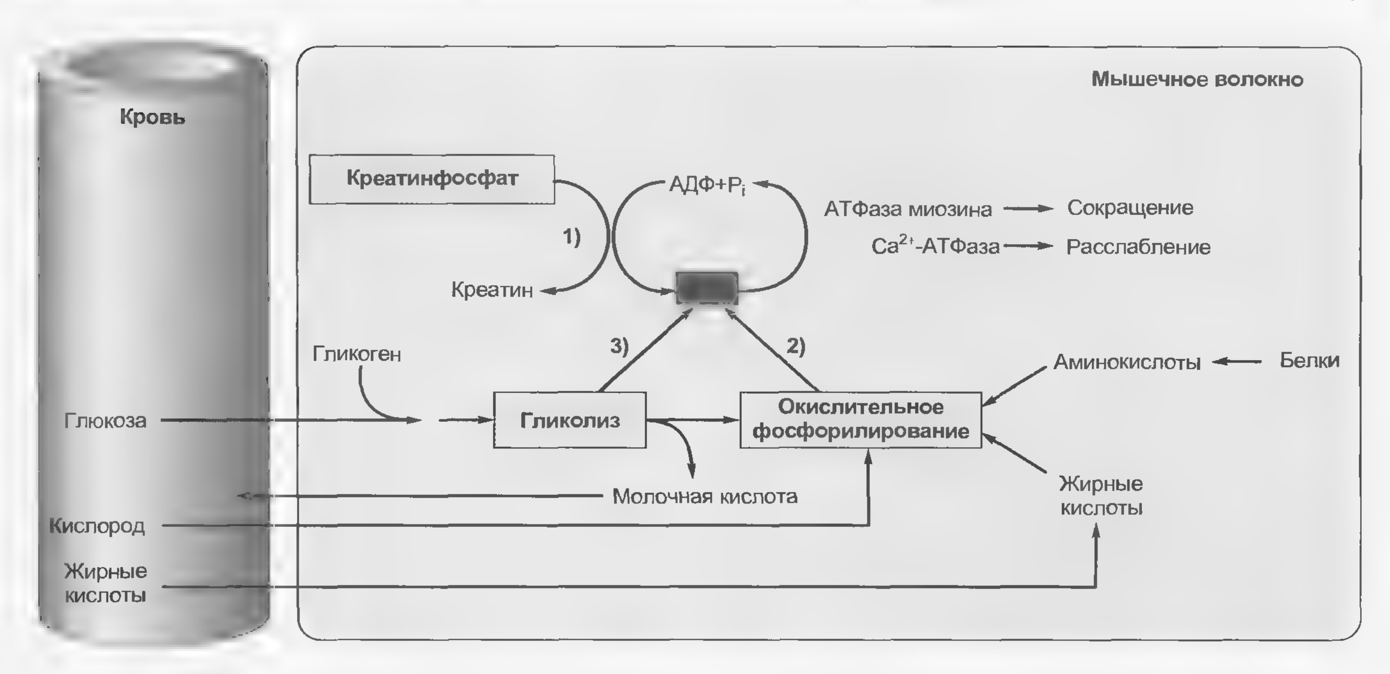


Рис. 30.26. Три ресурса для образования АТФ во время мышечного сокращения: 1) креатинфосфат; 2) окислительное фосфорилирование; 3) гликолиз

мышечном волокне возрастает до уровня, примерно в пять раз превышающего содержание АТФ. В начале сокращения, когда начинается снижение концентрации АТФ и увеличение концентрации АДФ вследствие расщепления АТФ под действием АТФазы миозина, реакция сдвигается в сторону образования АТФ за счет креатинфосфата. При этом переход энергии совершается с такой большой скоростью, что в начале сокращения концентрация АТФ в мышечном волокне изменяется мало, в то время как концентрация креатинфосфата падает быстро.

Хотя АТФ образуется за счет креатинфосфата очень быстро посредством единственной ферментативной реакции, его количество лимитируется исходной концентрацией креатинфосфата в клетке. Чтобы мышечное сокращение могло продолжаться дольше нескольких секунд, необходимо участие двух других упоминавшихся выше источников образования АТФ. После начальных секунд сократительной активности, обеспечиваемых за счет использования креатинфосфата, подключаются более медленные, требующие участия многих ферментов пути окислительного фосфорилирования и гликолиза, благодаря которым скорость образования АТФ увеличивается до уровня, соответствующего скорости его расщепления.

При умеренной мышечной активности АТФ образуется преимущественно путем окислительного фосфорилирования, и в течение первых 5 – 10 мин главным ресурсом для этого служит гликоген. В последующие 30 мин доминирующими становятся источники энергии, доставляемые кровью, причем глюкоза и жирные кислоты участвуют примерно в одинаковой мере. На более поздних этапах сокращения преобладает утилизация жирных кислот, а глюкоза расходуется меньше.

Если интенсивность мышечной работы такова, что скорость расщепления АТФ превышает 70 % от ее максимального уровня, существенно возрастает вклад гликолиза в образование АТФ. Хотя в процессе гликолиза метаболизм каждой молекулы глюкозы обеспечивает совсем немного АТФ, его образование значительно возрастает при достаточном содержании ферментов и субстрата, причем не требуется присутствия кислорода. Глюкоза для этого процесса поступает из двух источников: из крови или за счет запасов гликогена в мышечных волокнах. По мере усиления мышечной активности увеличивается доля АТФ, обеспечиваемая путем анаэробного процесса – гликолиза; соответственно образуется больше молочной кислоты (которая затем расщепляется до ионов лактата и водорода).

По окончании мышечной работы запасы богатых энергией соединений – креатинфосфата и гликогена в мышце снижены и для возвращения исходного состояния мышечного волокна необходимо, чтобы они пополнились. Для восстановления запасов обоих соединений нужна энергия, поэтому мышца, уже будучи в состоянии покоя, продолжает некоторое время усиленно потреблять кислород: наглядный тому пример - глубокое и учащенное дыхание сразу после интенсивной физической работы. Благодаря усиленному потреблению кислорода в период после мышечной работы покрывается так называемый кислородный долг; другими словами, интенсивное образование АТФ путем окислительного фосфорилирования по окончании мышечной работы направлено на восстановление энергетических ресурсов в виде креатинфосфата и гликогена.

30.4.1. Мышечное утомление

При непрерывной стимуляции волокна скелетной мышцы развиваемое им напряжение со временем ослабевает, несмотря на продолжающееся поступление стимулов (рис. 30.27). Уменьшение мышечного напряжения, вызванное предшествующей сократительной



Рис. 30.27. Утомление мышцы во время длительного изометрического тетануса и восстановление после отдыха

активностью, называется **мышечным утомлением**. Другие признаки утомления — уменьшение скорости укорочения и расслабления. Момент начала утомления и скорость его развития зависят от типа мышечных волокон, а также от интенсивности и длительности мышечной работы.

Если после начала утомления мышца получит отдых, ее способность сокращаться при возобновлении стимулов может восстановиться (см. рис. 30.27). Скорость восстановления определяется длительностью и интенсивностью предшествующей деятельности. Некоторые мышечные волокна при непрерывной стимуляции быстро утомляются, но после короткого отдыха так же быстро восстанавливаются. Утомлением такого типа (высокочастотное утомление) сопровождаются высокоинтенсивные непродолжительные упражнения, например, подъем тяжелого груза. И наоборот, так называемое низкочастотное утомление развивается относительно медленно при длительном не слишком интенсивном упражнении с циклическими периодами сокращения и расслабления (например, при беге на длинную дистанцию); после этого для полного восстановления мышцы требуется гораздо более длительный отдых, часто до 24 ч.

Можно было бы объяснить утомление расходованием донора энергии — АТФ. Однако обнаружено, что содержание АТФ в мышце после утомления не намного ниже, чем в состоянии покоя, и такое снижение недостаточно для нарушения рабочего цикла поперечных мостиков. Если бы мышца продолжала сокращаться без утомления, концентрация АТФ со временем могла упасть до критического уровня, когда поперечные мостики остаются устойчиво прикрепленными (ригидная конфигурация) и происходит повреждение мышечных волокон. Следовательно, мышечное утомление могло появиться как защитный механизм, который предотвращает наступление ригидности.

В развитии утомления скелетной мышцы играют роль многие факторы. При высокоинтенсивном кратковременном упражнении утомление возникает прежде всего из-за того, что нарушается проведение потенциалов действия вдоль поперечных Т-трубочек в глубь мышечного волокна и Ca^{2+} уже не высвобождается из саркоплазматического ретикулума. Такое нарушение проводимости обусловлено тем, что в малом объеме Т-трубочек после каждого очередного потенциала действия постепенно накапливаются ионы K^+; вследствие этого мембрана Т-трубочек частично деполяризуется и, наконец, перестает проводить потенциалы действия. При отдыхе возбудимость мембраны быстро восстанавливается благодаря диффузии накопившихся ионов K^+ из Т-трубочек.

Во время низкоинтенсивного длительного упражнения утомлению способствует ряд процессов, причем ни один из них нельзя признать главной его причиной. Один из очень важных факторов — накопление молочной кислоты. Поскольку от цитоплазматической концентрации ионов Н существенно зависит конформация (и, следовательно, активность) белковых молекул, повышение кислотности внутриклеточной среды влияет на структуру мышечных белков — актина, миозина, а также белков, задействованных в высвобождении Ca^{2+}. Чтобы состояние мышечного волокна восстановилось, нужен синтез новых белков вместо изменившихся при утомлении. И, наконец, еще один фактор — расходование мышечного гликогена; уменьшение запаса этого важного для сокращения источника энергии коррелирует с началом утомления, хотя истощение АТФ и не является конечной причиной утомления.

Существует совершенно иной тип утомления: оно развивается не в мышце, а в определенных областях коры мозга, которые при этом перестают посылать возбуждающие сигналы к мотонейронам. Процесс носит название **центрального (нервно-психического) утомления** и может заставить человека прекратить физическую деятельность, даже если сами мышцы не утомлены. Успешное выступление спортсмена зависит не только от физического состояния соответствующих мышц, но и от воли к победе, т. е. от способности инициировать в ЦНС команды к мышцам, несмотря на возрастающее чувство усталости.

30.5. ТИПЫ ВОЛОКОН СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Волокна скелетных мышц не одинаковы по своим механическим и метаболическим особенностям. Типы волокон различаются на основе следующих характери-

стик: 1) в зависимости от максимальной скорости укорочения — волокна быстрые и медленные; 2) в зависимости от главного пути образования АТФ — волокна оксидативные и гликолитические.

Быстрые и медленные мышечные волокна содержат изоферменты миозина, которые расщепляют АТФ с разной максимальной скоростью; этому соответствует различная максимальная скорость рабочего цикла поперечных мостиков и, следовательно, укорочения волокна. Высокая АТФазная активность миозина свойственна **быстрым волокнам**, более низкая — **медленным волокнам**. Хотя в быстрых волокнах скорость рабочего цикла примерно в четыре раза выше, чем в медленных, поперечные мостики обоих типов генерируют одинаковую силу.

Другой подход к классификации волокон скелетных мышц основан на различиях ферментативных механизмов синтеза АТФ. В некоторых волокнах много митохондрий, и, следовательно, обеспечивается высокий уровень окислительного фосфорилирования; это **оксидативные волокна**. Количество образующейся в них АТФ зависит от снабжения мышцы кровью, с которой поступают молекулы кислорода и богатых энергией соединений. Волокна этого типа окружены многочисленными капиллярами. Кроме того, в них присутствует связывающий кислород белок — **миоглобин,** увеличивающий скорость диффузии кислорода, а также выполняющий роль кратковременного кислородного депо в мышечной ткани. Благодаря значительному содержанию миоглобина оксидативные волокна окрашены в темно-красный цвет; их часто называют **красными мышечными волокнами**.

В **гликолитических волокнах**, наоборот, мало митохондрий, но высокое содержание ферментов гликолиза и большие запасы гликогена. Эти волокна окружены относительно небольшим числом капилляров, и миоглобина в их ткани немного, что соответствует ограниченному использованию кислорода. Вследствие недостатка миоглобина гликолитические волокна выглядят светлыми и получили название **белых мышечных волокон**.

На основании двух рассмотренных характеристик (скорость укорочения и тип метаболизма) можно выделить три типа волокон скелетных мышц.

1. **Медленные оксидативные волокна** (тип I) — низкая активность миозиновой АТФазы и высокая окислительная способность.

2. **Быстрые оксидативные волокна** (тип IIa) — высокая активность миозиновой АТФазы и высокая окислительная способность.

3. **Быстрые гликолитические волокна** (тип IIб) — высокая активность миозиновой АТФазы и высокая гликолитическая способность.

Отметим, что не обнаружен четвертый теоретически возможный вариант — медленные гликолитические волокна.

Волокна варьируются не только по своим биохимическим особенностям, но и по размерам: у гликолитических волокон диаметр существенно больше, чем у оксидативных (рис. 30.28). Это сказывается на величине раз-

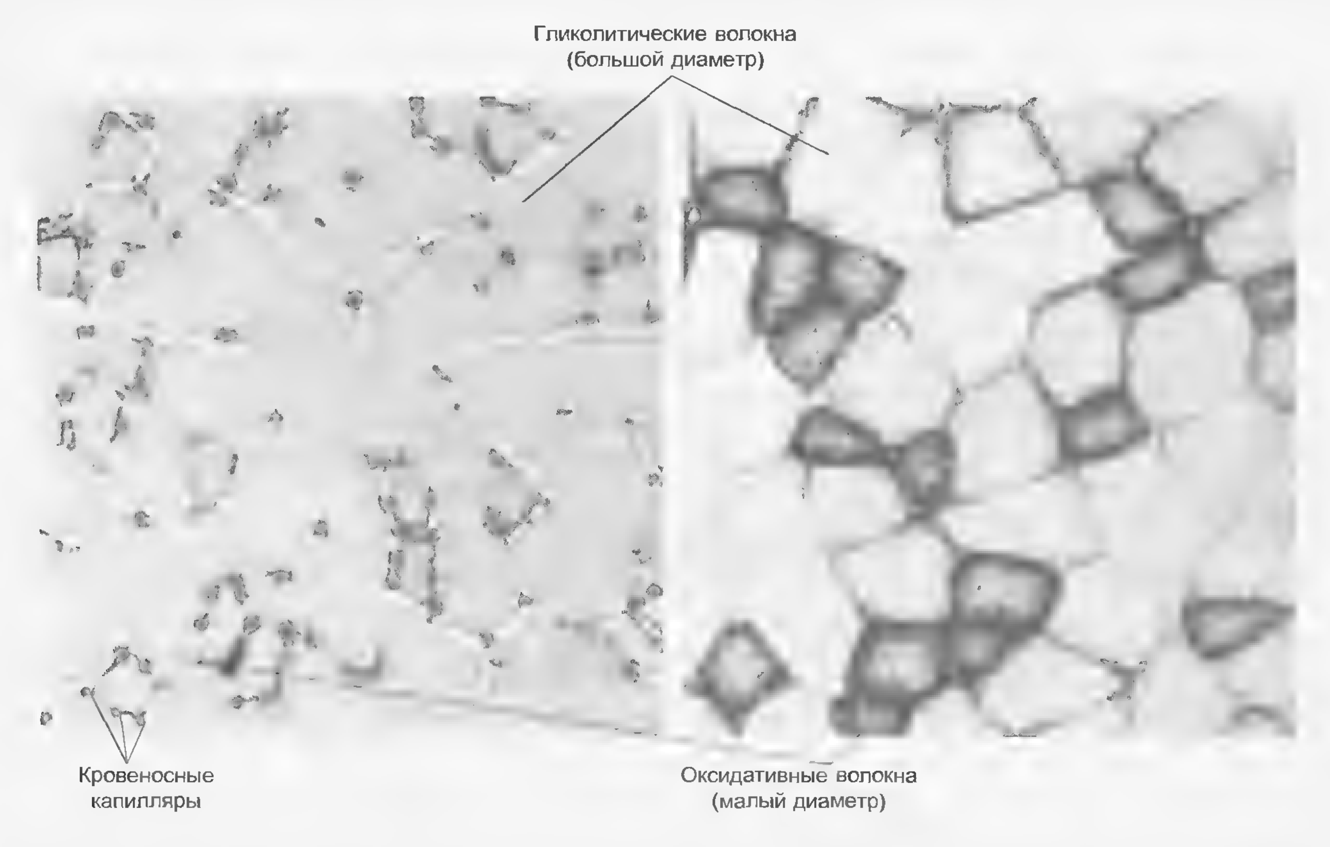
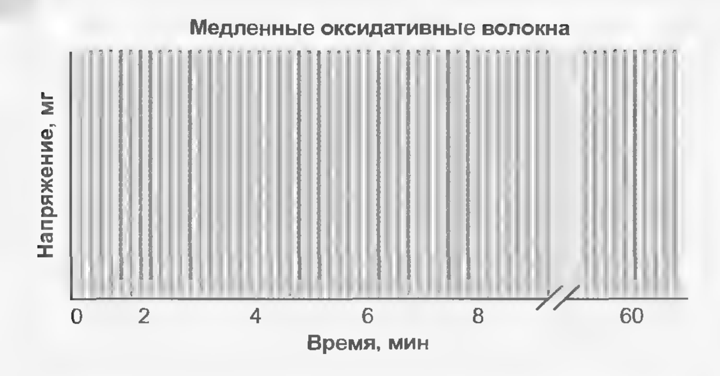
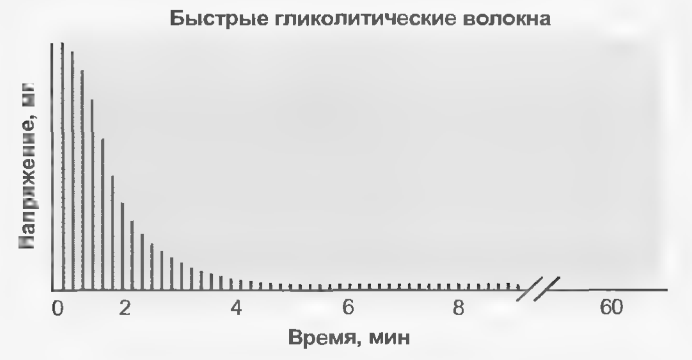


Рис. 30.28. Поперечные срезы скелетной мышцы. (*а*) Окрашены капилляры, окружающие мышечные волокна. Обратите внимание: большое количество капилляров окружают оксидативные волокна, имеющие маленький диаметр. (*б*) Окрашены митохондрии. Это показывает, что оксидативные волокна содержат много митохондрий (с любезного разрешения J. A. Faulkner)





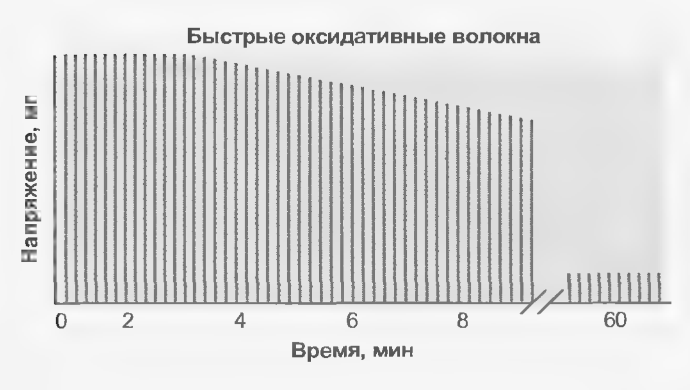


Рис. 30.29. Скорость развития утомления в волокнах трех типов. Каждая вертикальная линия соответствует сократительному ответу на короткое тетаническое раздражение. Сократительные ответы в период между 9-й и 60-й минутами пропущены


Таблица 30.3


Характеристика трех типов волокон скелетных мышц



Показатель	Медленные оксидативные волокна	Быстрые оксидативные волокна	Быстрые гликолитические волокна
Главный источник образования АТФ	Окислительное фосфорилирование	Окислительное фосфорилирование	Гликолиз
Митохондрии	Много	Много	Мало
Капилляры	Много	Много	Мало
Содержание миоглобина	Высокое (красные мышцы)	Высокое (красные мышцы)	Низкое (белые мышцы)
Активность ферментов гликолиза	Низкая	Промежуточная	Высокая
Содержание гликогена	Низкое	Промежуточное	Высокое
Скорость утомления	Медленная	Промежуточная	Быстрая
Активность АТФазы миозина	Низкая	Высокая	Высокая
Скорость укорочения	Медленная	Быстрая	Быстрая
Диаметр волокна	Малый	Промежуточный	Большой
Размер двигательной единицы	Малый	Промежуточный	Большой
Диаметр двигательного аксона	Малый	Промежуточный	Большой

виваемого ими напряжения. Число толстых и тонких филаментов на единицу площади поперечного сечения примерно одинаково для всех типов скелетных мышечных волокон. Таким образом, чем значительнее диаметр волокна, тем большее число параллельно задействованных толстых и тонких филаментов участвует в генерировании силы и тем больше, наконец, максимальное напряжение мышечного волокна. Отсюда следует, что гликолитическое волокно, имеющее больший диаметр, развивает в среднем более значительное напряжение по сравнению с напряжением оксидативного волокна.

Кроме того, рассмотренные три типа мышечных волокон характеризуются разной устойчивостью к утомлению. Быстрые гликолитические волокна утомляются через короткое время, тогда как медленные оксидативные волокна очень выносливы, что позволяет им длительно поддерживать сократительную активность практически при постоянном уровне напряжения. Быстрые оксидативные волокна занимают промежуточное место по способности противостоять развитию утомления (рис. 30.29).

Характеристики трех типов волокон скелетных мышц обобщены в табл. 30.3.

30.6. СОКРАЩЕНИЕ ЦЕЛОЙ МЫШЦЫ

Как говорилось выше, мышца состоит из множества волокон, объединенных в двигательные единицы. Все мышечные волокна одной двигательной единицы принадлежат к одинаковому типу. Следовательно, названия типов волокон можно отнести и к двигательным единицам: медленные оксидативные, быстрые оксидативные и быстрые гликолитические.

Большинство мышц состоят из двигательных единиц всех трех типов, причем их волокна располагают-

ся вперемешку (рис. 30.30). Ни одна мышца не содержит волокна только одного типа. В зависимости от количественного соотношения типов волокон мышцы очень разнообразны по максимальной скорости укорочения, силе, утомляемости. Например, мышцы спины и нижних конечностей должны долго поддерживать свою активность без утомления, чтобы человек мог стоять; в соответствии с такой функцией в них много медленных и быстрых оксидативных волокон. И наоборот, мышцам верхних конечностей приходится при поднимании рукой тяжелых предметов генерировать значительную силу за короткий период времени; эти мышцы содержат относительно большое количество быстрых гликолитических волокон.

Двигательная единица 1: медленные оксидативные волокна

Двигательная единица 2: быстрые оксидативные волокна

Двигательная единица 3: быстрые гликолитические волокна

а

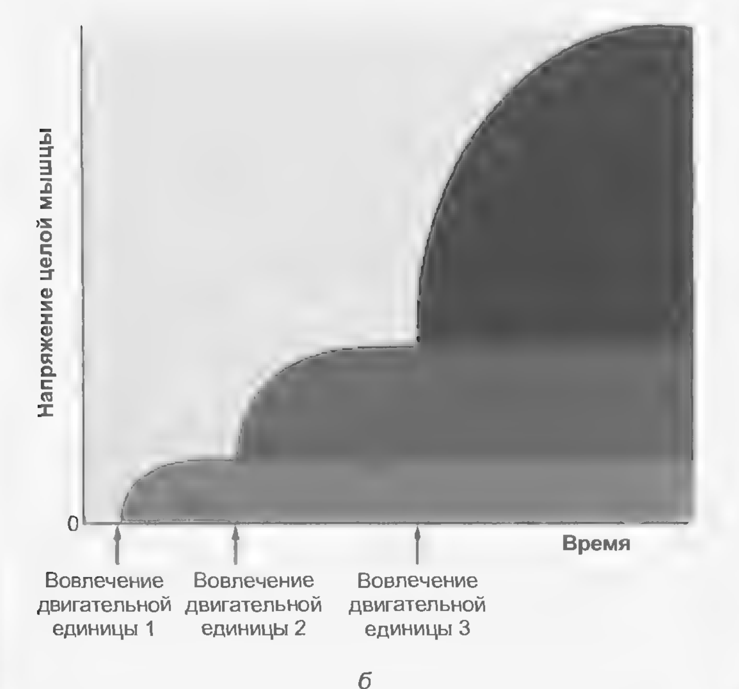


Рис. 30.30. (*а*) Схема поперечного сечения мышцы, содержащей двигательные единицы трех типов. (*б*) Тетаническое мышечное сокращение, развивающееся в процессе последовательного вовлечения двигательных единиц трех типов. Обратите внимание, что двигательная единица 3, состоящая из быстрых гликолитических волокон, создает наибольший прирост напряжения, поскольку по сравнению с другими двигательными единицами она содержит волокна самого большого диаметра при наибольшем количестве волокон

Рассмотрим теперь, каким образом характеристики одиночных волокон определяют сокращения целой мышцы и регуляцию этих сокращений.

30.6.1. Регуляция мышечного напряжения

Напряжение, развиваемое целой мышцей, зависит: 1) от величины напряжения каждого волокна; 2) количества волокон, сокращающихся в конкретный момент. За счет влияния на эти переменные нервная система регулирует напряжение целой мышцы, а также скорость ее укорочения. Факторы, определяющие величину напряжения индивидуального волокна, рассматривались выше; они перечислены в табл. 30.4.

Как указано в табл. 30.4, число мышечных волокон, сокращающихся в конкретный момент, зависит: 1) от числа волокон в каждой двигательной единице (т.е. размера двигательных единиц); 2) числа активных двигательных единиц.

Размеры двигательных единиц значительно варьируются от одной мышцы к другой. В мышцах кисти и глаза, обеспечивающих очень тонкие движения, двигательные единицы маленькие. Так, в глазной мышце один мотонейрон иннервирует примерно 13 волокон. В мышцах спины и нижних конечностей, деятельность которых не нуждается в такой деликатной регулировке, каждая двигательная единица содержит сотни, иногда даже несколько тысяч волокон. Когда размеры двигательных единиц малы, общее усилие мышцы при активации дополнительных единиц возрастает градуально. Если же двигательные единицы большие, то включение в активность каждой следующей из них приводит к существенному приросту общего напряжения мышцы. Таким образом, более тонкая регулировка усилия возможна для мышц, состоящих из маленьких двигательных единиц.

Как уже говорилось, сила, развиваемая каждым мышечным волокном, зависит от его диаметра: чем больше диаметр, тем больше сила. Мы также отмечали, что наибольшим диаметром обладают быстрые гликолитические волокна. Следовательно, двигательная единица из 100 быстрых гликолитических волокон генерирует более значительную силу, чем двигательная единица из 100 медленных оксидативных волокон. К тому же быстрые гликолитические двигательные единицы, как пра-

Таблица 30.4

Факторы, определяющие напряжение мышцы

1. Напряжение каждого мышечного волокна.
1.1. Частота потенциалов действия (соотношение «частота – напряжение»).
1.2. Длина волокна (соотношение «длина – напряжение»).
1.3. Диаметр волокна.
1.4. Утомление.
2. Количество активных волокон.
2.1. Количество волокон в каждой двигательной единице
2.2. Количество активных двигательных единиц

вило, состоят из большего числа мышечных волокон. По этим двум причинам они генерируют более значительную силу, чем медленные оксидативные.

Процесс постепенного включения двигательных единиц в течение некоторого периода в активность мышцы называется **вовлечением** (recruitment). Это происходит благодаря увеличению возбуждающего синаптического входа к мотонейронам. Чем больше количество активных мотонейронов, тем больше вовлекается двигательных единиц и тем значительнее напряжение мышцы.

В вовлечении двигательных единиц важную роль играет размер мотонейрона. (Размер мотонейрона оценивается по диаметру тела нервной клетки, который обычно коррелирует с диаметром ее аксона; к размерам соответствующей двигательной единицы понятие «размер мотонейрона» не имеет отношения.) В крупном и мелком мотонейронах возбуждающий синапс обеспечивает вход в клетку одного и того же количества Na^+. Значит, маленький нейрон подвергается более значительной деполяризации, поскольку здесь ионы Na^+ распределяются на меньшей площади мембраны. Отсюда следует, что при одинаковом синаптическом входе первыми в активность вовлекаются самые мелкие нейроны, т.е. они первыми начинают генерировать потенциалы действия. Более крупные вовлекаются только при увеличении синаптического входа, так как наиболее мелкие мотонейроны иннервируют медленные оксидативные двигательные единицы (см. табл. 30.3). Поэтому именно эти единицы вовлекаются первыми, за ними — быстрые оксидативные и, наконец, при очень сильных сокращениях, быстрые гликолитические двигательные единицы (см. рис. 30.30).

Таким образом, во время мышечных сокращений умеренной силы — таких, которые практикуются при большинстве физических упражнений на выносливость, в активность вовлекается относительно немного быстрых гликолитических двигательных единиц и участвуют, в основном, оксидативные волокна, более устойчивые к утомлению. Легко утомляемые быстрые гликолитические двигательные единицы крупного размера начинают вовлекаться, когда сила сокращения превысит примерно 40 % максимально возможного напряжения мышцы.

Подведем итог. Нервная регуляция напряжения целой мышцы осуществляется как за счет изменений частоты потенциалов действия отдельных двигательных единиц (от которой зависит напряжение волокон каждой двигательной единицы), так и их вовлечения (т.е. варьирования количества активных волокон). Обычно активность мотонейронов представляет собой разряды потенциалов действия, вызывающие тетанические, но не одиночные сокращения отдельных двигательных единиц. Напомним, что при переходе от одиночного сокращения к тетаническому величина напряжения одиночного мышечного волокна возрастает лишь в 3–5 раз. Следовательно, за счет изменений частоты потенциалов действия мотонейронов напряжение двигательных единиц может меняться тоже не более чем в 3–5 раз. На самом деле сила, развиваемая целой мышцей, варьируется в гораздо более широком диапазоне — от совсем слабых движений до очень мощных сокращений, и происходит это благодаря вовлечению двигательных единиц. Таким образом, вовлечение — это главный способ изменять напряжение целой мышцы. Вовлечение регулируется центральными командами, посылаемыми из двигательных центров мозга к тем или иным мотонейронам.

30.6.2. Регуляция скорости укорочения

Как мы уже видели, скорость укорочения **одиночного мышечного волокна** определяется, во-первых, нагрузкой на него и, во-вторых, его типом (быстрое или медленное). По отношению к **целой мышце** — это, во-первых, нагрузка на нее и, во-вторых, типы составляющих ее двигательных единиц. Кроме того, для целой мышцы существует третий очень важный фактор — вовлечение, благодаря которому скорость укорочения может изменяться от очень быстрой до очень медленной даже при постоянной нагрузке на нее. Возьмем в качестве примера мышцу, состоящую всего лишь из двух двигательных единиц одинаковых размера и типа. Одна двигательная единица, действуя в одиночку, поднимет вес в 4 г медленнее, чем в 2 г, поскольку скорость укорочения снижается с увеличением нагрузки. Если в поднятии веса в 4 г примут участие обе двигательные единицы, на долю каждой из них придется только половина нагрузки, так что укорочение их волокон будет соответствовать поднятию только 2 г. Другими словами, мышца поднимает груз в 4 г с большей скоростью, когда активны обе двигательные единицы. Таким образом, при вовлечении двигательных единиц увеличивается как мышечное усилие, так и скорость его развития.

30.6.3. Адаптация мышц к тренировке

На свойства мышцы оказывают влияние регулярность, продолжительность и интенсивность ее деятельности.

После повреждения иннервирующих мышцу мотонейронов или прекращения нервно-мышечной передачи денервированные мышечные волокна постепенно становятся тоньше, в них уменьшается содержание сократительных белков. Такое явление называется **денервационной атрофией**. Атрофия может наступить, даже когда нерв не поврежден, но мышца долго бездействует, например, при иммобилизации сломанной конечности путем наложения гипса. Это **иммобилизационная атрофия**.

По контрасту с уменьшением мышечной массы, происходящим из-за отсутствия нервных импульсов, усиление сократительной активности, т.е. упражнение, может сопровождаться увеличением размеров **(гипертрофией)** мышечных волокон, а также изменениями способности мышечной ткани к образованию АТФ.

Количество волокон в мышце остается постоянным в течение всего взрослого периода жизни. Значит, изменения размеров мышц при атрофии и гипертрофии не являются результатом изменений количества мышечных волокон, а определяются уровнем метаболизма и размерами каждого отдельного волокна.

Упражнения относительно низкой интенсивности, но большой длительности (в обиходе называемые «аэробной тренировкой»), такие как бег и плавание, приводят к увеличению количества митохондрий в волокнах, вовлеченных в соответствующий вид деятельности. Кроме того, вокруг этих волокон возрастает число капилляров. Все эти явления повышают выносливость, т. е. способность к длительной мышечной активности при минимальном утомлении. (Интересно, что при этом несколько уменьшается диаметр волокон, так что тренировка на выносливость способствует небольшому снижению максимальной силы мышц.) Тренировка на выносливость сопровождается изменениями не только в скелетных мышцах, но и дыхательной и сердечно-сосудистой системах, в результате чего к мышцам поступает больше кислорода и богатых энергией соединений.

Противоположная по характеру форма тренировки кратковременные высокоинтенсивные упражнения (в обиходе «тренировка на силу»), например, такие как поднятие тяжести. Во время сильного сокращения вовлекаются преимущественно быстрые гликолитические волокна. При этом их диаметр увеличивается (гипертрофия) вследствие повышенного синтеза актиновых и миозиновых филаментов, объединяющихся в новые миофибриллы. Одновременно возрастает гликолитическая активность благодаря усиленному синтезу ферментов гликолиза. В результате таких интенсивных упражнений мышечная сила увеличивается; у тренированного тяжелоатлета мышцы выпуклые, «накачанные». Однако такие мощные мышцы маловыносливы, быстро утомляются.

Упражнения практически не влияют на формирующиеся в волокне типы **ферментов миозина** и, следовательно, на соотношение быстрых и медленных волокон в мышце. Однако, как было показано выше, в результате упражнений изменяются скорости синтеза **ферментов метаболизма**, вследствие чего в мышце сдвигается соотношение оксидативных и гликолитических волокон. В ходе тренировки на выносливость уменьшается количество быстрых гликолитических волокон и увеличивается количество быстрых оксидативных, поскольку возрастает их окислительная способность. Тренировка на силу сопровождается процессами противоположного характера: быстрые оксидативные волокна превращаются в быстрые гликолитические.

Пока неясно, какие именно сигналы ответственны за изменения в мышце при разных видах ее деятельности. Очевидно только, что это связано с частотой и интенсивностью сократительной активности мышечных волокон и, значит, с особенностями разрядов потенциалов действия, генерируемых в мышце в течение длительного времени.

Учитывая, что упражнения того или иного типа изменяют силу и выносливость мышц в разном направлении, следует индивидуально составлять программу регулярных упражнений для тех, кто стремится совершенствовать свою мышечную деятельность. Характер упражнений определяется тем типом мышечной деятельности, который избирает для себя человек. Поднятие тяжестей не повысит выносливость бегуна на длинные дистанции (стайера), а бег трусцой не придаст силы тяжелоатлету. Вместе с тем большинство упражнений способствуют некоторому повышению как силы, так и выносливости.

Изменения мышц в ответ на регулярные тренировки проявляются медленно, в течение недель. Если упражнения прервать, результат предшествующей тренировки постепенно исчезнет.

Максимальная сила, генерируемая мышцей, снижается на 30–40 % в возрасте между 30 и 80 годами. Это обусловлено прежде всего уменьшением среднего диаметра волокон. Отчасти ослабление связано просто с возрастным снижением физической активности, и его можно предотвратить с помощью специальных программ упражнений. Однако с возрастом уменьшается способность мышцы адаптироваться к физической нагрузке: у пожилого и молодого индивидуумов упражнения одинаковой интенсивности и продолжительности дадут разные результаты. Возрастное уменьшение способности адаптироваться к повышенной активности наблюдается у большинства органов.

Однако отмеченный эффект старения лишь частичен, так что даже пожилые люди могут достичь путем упражнений существенной адаптации. Особое внимание привлекает аэробная тренировка благодаря ее воздействию на сердечно-сосудистую систему. Вместе с тем рекомендуются и тренировки на силу (крайне умеренные); они замедляют возрастную потерю мышечной ткани, а также поддерживают костную ткань.

На следующий день после усиленного упражнения непривычного типа человек ощущает мышечную боль. Это результат небольшого воспаления поврежденной мышечной ткани. Наиболее сильное воспаление возникает после эксцентричных (удлиняющих) сокращений; следовательно, при удлинении волокон, вызываемом внешней силой, мышца повреждается значительнее, чем при изотоническом или изометрическом сокращении. Поэтому при упражнениях с постепенным опусканием штанги возникает более значительный мышечный дискомфорт, чем при поднимании эквивалентного груза.

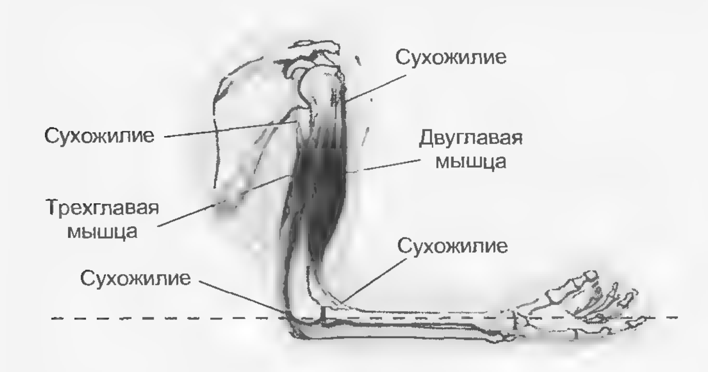
На рост и силу скелетной мышцы оказывают влияние анаболические стероиды.

30.6.4. Мышцы и кости как система рычагов

Сокращающаяся мышца передает усилие костям через сухожилия. Если усилие достаточно, то при укорочении мышцы кости перемещаются. При сокращении она развивает только тянущее усилие, так что кости, к которым мышца прикреплена, по мере ее уко-

рочения подтягиваются друг к другу. При этом может происходить **сгибание** конечности в суставе (флексия) или **разгибание** (экстензия) — выпрямление конечности (рис. 30.31). В этих противоположно направленных движениях должны участвовать по крайней мере две разные мышцы — сгибатель и разгибатель. Мышечные группы, осуществляющие движения сустава в противоположных направлениях, называются **антагонистами**. Как показывает рис. 30.31, при сокращение двуглавой мышцы плеча (m. biceps) рука сгибается в локтевом суставе, тогда как сокращение мышцы-антагониста - трехглавой мышцы плеча (m. triceps) — заставляет руку разгибаться. Обе мышцы создают при сокращении только тянущее усилие по отношению к предплечью.

Группы мышц-антагонистов необходимы не только для сгибания и разгибания, но и для движения конечностей в стороны или вращения. Некоторые из них при сокращении могут создавать два типа движения в зависимости от сократительной активности других мышц, действующих на ту же конечность. При сокращении икроножной мышцы (m. gastrocnemius) нога сгибается в колене, например, во время ходьбы (рис. 30.32). Однако если икроножная мышца сокращается одновре-



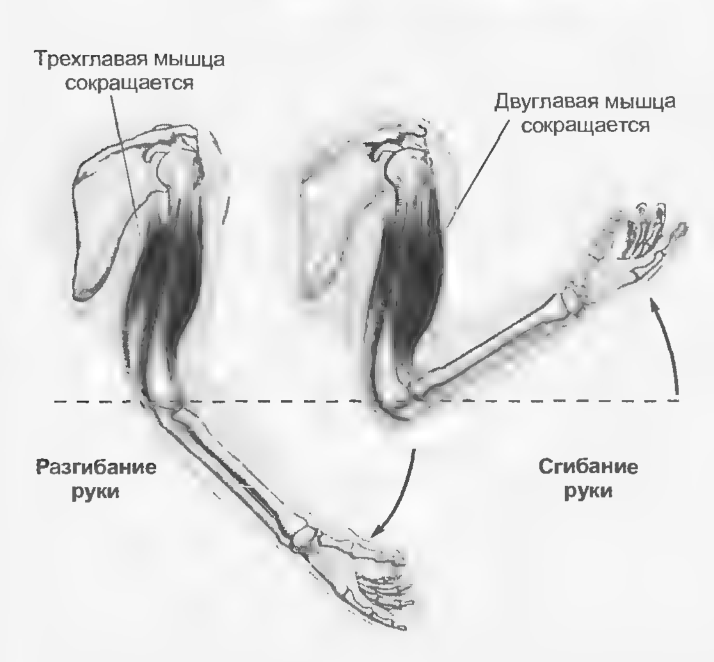


Рис. 30.31. Мышцы-антагонисты, осуществляющие сгибание и разгибание предплечья



Рис. 30.32. Сокращение икроножной мышцы приводит к сгибанию нижней конечности, когда четырехглавая мышца бедра расслаблена, или к разгибанию, когда та сокращается, не позволяя коленному суставу сгибаться

менно с четырехглавой мышцей бедра (m. quadriceps femoris), которая выпрямляет ногу в голени, коленный сустав не может согнуться, так что движение возможно только в голеностопном суставе. Происходит разгибание стопы, т.е. человек приподнимается на кончиках пальцев ног (встает на цыпочки).

Мышцы, кости и суставы тела представляют собой системы рычагов. Принцип действия рычага иллюстрируется на примере сгибания предплечья (рис. 30.33): двуглавая мышца оказывает тянущее усилие, направленное вверх, на участок предплечья примерно на расстоянии 5 см от локтевого сустава. В рассматриваемом примере кисть руки удерживает нагрузку 10 кг, т.е. на расстоянии примерно 35 см от локтя действует направленная вниз сила величиной 10 кг. Согласно законам физики предплечье находится в состоянии механиче-

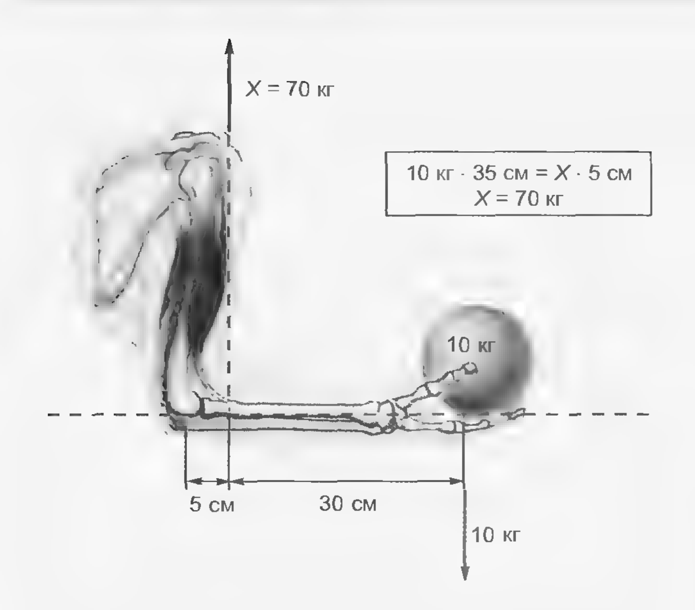


Рис. 30.33. Механическое равновесие сил, действующих на предплечье, когда рука держит груз 10 кг

ского равновесия (т. е. суммарная сила, действующая на систему, равна нулю), когда произведение направленной вниз силы (10 кг) на расстояние от места ее приложения до локтя (35 см) равно произведению изометрического напряжения мышцы (*X*) на расстояние от нее до локтя (5 см). Итак, $10 \cdot 35 = 5 \cdot X$, отсюда $X = 70$ кг. Отметим, что работа этой системы механически невыгодна, поскольку сила, развиваемая мышцей, гораздо больше, чем вес удерживаемой нагрузки (10 кг).

Однако механически невыгодные условия работы большинства механизмов мышечных рычагов компенсируются за счет повышения маневренности. Рис. 30.34 показывает, что укорочению двуглавой мышцы на 1 см соответствует перемещение кисти на расстояние 7 см.

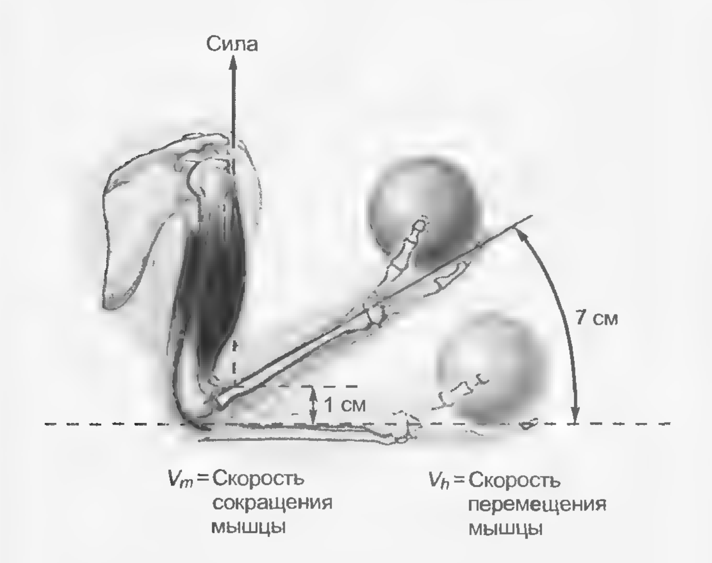


Рис. 30.34. Рычажная система руки действует как усилитель по отношению к скорости сокращения двуглавой мышцы плеча, увеличивая скорость перемещения кисти. Система является также усилителем диапазона перемещений кисти (при укорочении мышцы на 1 см кисть перемещается на 7 см)

Поскольку они совершаются за одно и то же время, скорость движения кисти в семь раз больше, чем скорость укорочения мышцы. Система рычагов играет роль усилителя, благодаря которому небольшие относительно медленные движения двуглавой мышцы преобразуются в более быстрые движения кисти. Так, мяч, брошенный подающим игроком баскетбольной команды, летит со скоростью 90 – 100 миль/ч (примерно 150 – 160 км/ч), хотя мышцы игрока укорачиваются во много раз медленнее.

30.6.5. Заболевания скелетных мышц

Сокращения скелетных мышц страдают при некоторых заболеваниях. Во многих случаях нарушения обусловлены патологическим состоянием не самих мышечных волокон, а соответствующих отделов нервной системы. Например, полиомиелит — вирусная инфекция, разрушающая мотонейроны, вызывает паралич скелетных мышц и даже смертельный исход вследствие недостаточности дыхания.

Мышечные судороги

В результате непроизвольных тетанических сокращений возникают мышечные судороги. При их наступлении частота потенциалов действия нерва аномально высока, гораздо выше, чем при максимальном произвольном сокращении. Конкретные причины такой аномальной активности неясны, но это может быть связано с нарушением электролитного баланса во внеклеточной жидкости, окружающей мышечные и нервные волокна, а также с изменениями осмотического давления внеклеточной жидкости, особенно с его повышением.

Гипокальциемическая тетания

Симптомы мышечных судорог аналогичны клинической картине гипокальциемической тетании — непроизвольных тетанических сокращений скелетных мышц, которые наблюдаются при падении внеклеточной концентрации Ca^{2+} примерно до 40 % от нормального уровня. Это может показаться удивительным, поскольку Ca^{2+} необходим для электромеханического сопряжения (см. выше). Однако напомним, что в электромеханическом сопряжении участвует Ca^{2+}, который находится в саркоплазматическом ретикулуме, но не во внеклеточной среде. Изменения внеклеточной концентрации Ca^{2+} сказываются не на его содержании внутри саркоплазматического ретикулума, а непосредственно на состоянии плазматической мембраны. Низкая внеклеточная концентрация Ca^{2+} (гипокальциемия) способствует открыванию натриевых каналов возбудимых мембран, сопровождающемуся деполяризацией мембраны и спонтанным генерированием потенциалов действия. Соответственно возникают частые мышечные сокращения. Механизмы регуляции содержания Ca^{2+} во внеклеточной жидкости обсуждаются в других разделах.

Мышечная дистрофия

Это одно из самых распространенных генетических заболеваний, которое в США встречается примерно у одного из каждых 4000 мальчиков (у девочек — гораздо реже). Мышечная дистрофия характеризуется прогрессирующей дегенерацией волокон скелетных мышц и миокарда, мышечной слабостью и приводит к смертельному исходу вследствие дыхательной или сердечной недостаточности. В то время как у нормальной скелетной мышцы сила возрастает в результате упражнения, при дистрофии оно ослабляет мышцу. Симптомы обнаруживаются в возрасте 2—6 лет, большинство больных живут не дольше 20 лет.

Основная форма мышечной дистрофии — следствие рецессивного наследования, сцепленного с полом. Рецессивный ген, ответственный за главную форму мышечной дистрофии, идентифицирован в X-хромосоме. (У женщин две X-хромосомы, а у мужчин — только одна. У девочки, получившей одну аномальную и одну нормальную X-хромосому, заболевание не возникает. Этим объясняется гораздо более высокая распространенность мышечной дистрофии среди мальчиков.) Соответствующий ген отвечает за кодирование белка дистрофина, который у больных дистрофией либо отсутствует, либо не функционирует. Дистрофин локализуется в нормальной мышце на внутренней поверхности плазматической мембраны. Подобно другим известным белкам цитоскелета, он может участвовать в поддержании структурного единства мышечной мембраны и ее элементов (таких, как ионные каналы) во время повторных деформаций, которым волокно подвергается при сокращениях. Предпринимаются попытки разработать метод лечения дистрофии путем встраивания нормального гена в дефектные мышечные клетки.

Миастения (myasthenia gravis)

Симптомы миастении — мышечная усталость и слабость, прогрессирующие во время мышечной деятельности. Заболеванием страдают примерно 12 000 жителей США. Симптомы обусловлены уменьшением количества ацетилхолиновых рецепторов двигательной концевой пластинки. Хотя высвобождение ACh из нервных окончаний происходит нормально, амплитуда ПКП бывает существенно снижена, так как ацетилхолиновых рецепторов остается мало. Даже в мышце здорового человека количество ACh, высвобождаемое в ответ на каждый потенциал действия нерва, уменьшается во время ритмических серий импульсов, и соответственно снижается амплитуда ПКП. При этом в здоровой мышце его амплитуда все равно превышает пороговый уровень, необходимый для инициации мышечного потенциала действия. Однако у больного миастенией она после нескольких нервных импульсов падает ниже порогового уровня и потенциал действия в мышце не возникает. Ацетилхолиновые рецепторы разрушаются из-за аномальных реакций защитных сил собственного организма, точнее — вследствие образования антител к белкам ацетилхолиновых рецепторов.

Резюме

1. Существуют три типа мышц — скелетные, гладкие и миокард. Скелетные мышцы прикреплены к костям, осуществляя их поддержку и движение. Гладкая мускулатура окружает полые и трубчатые органы. Сердечная мышца (миокард) обеспечивает работу сердца.

Структура

1. Скелетные мышцы состоят из цилиндрических мышечных волокон (клеток); каждый конец мышцы соединен посредством сухожилий с костями.

2. Волокна скелетных мышц характеризуются периодическим чередованием светлых и темных полос, которое отражает пространственную организацию толстых и тонких филаментов в миофибриллах.

3. Тонкие филаменты, содержащие актин, прикреплены на обоих краях саркомера к Z-пластинкам; их свободные концы частично перекрываются с миозинсодержащими толстыми филаментами в A-диске центральной части саркомера.

Молекулярные механизмы сокращения

1. Во время активного укорочения скелетного мышечного волокна тонкие филаменты подтягиваются по направлению к центру саркомера в результате движений миозиновых поперечных мостиков, которые связываются с актином.

1.1. Две глобулярные головки каждого поперечного мостика содержат участок связывания с актином, а также фермент, расщепляющий АТФ.

1.2. Каждый рабочий цикл поперечного мостика состоит из четырех стадий (см. рис. 30.12). Во время сокращения поперечные мостики совершают повторные циклы, каждый из которых обеспечивает очень маленькое продвижение тонких филаментов.

1.3. АТФ выполняет во время мышечного сокращения три функции (см. табл. 30.1).

2. В покоящейся мышце прикрепление поперечных мостиков к актину заблокировано молекулами тропомиозина, контактирующими с субъединицами актина тонких филаментов.

3. Сокращение инициируется в результате повышения цитоплазматической концентрации Ca^{2+}. При связывании ионов Ca^{2+} с тропонином изменяется его конформация, благодаря чему тропомиозин смещается, открывая доступ к участкам связывания на молекулах актина; поперечные мостики связываются с тонкими филаментами.

3.1. Повышение цитоплазматической концентрации Ca^{2+} запускается потенциалом действия плазматической мембраны. Потенциал действия распространяется в глубь волокна вдоль поперечных трубочек к саркоплазматическому ретикулуму и вызывает высвобождение Ca^{2+} из ретикулума.

3.2. Расслабление мышечного волокна после сокращения происходит в результате активного обратного транспорта Ca^{2+} из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум.

4. Окончания двигательного аксона образуют нервно-мышечные соединения с мышечными волокнами двигатель-

ной единицы соответствующего мотонейрона. Каждое мышечное волокно иннервируется ветвью только одного мотонейрона.

4.1. Ацетилхолин, высвобождаемый из двигательных нервных окончаний при поступлении потенциала действия мотонейрона, связывается с рецепторами двигательной концевой пластинки мышечной мембраны; открываются ионные каналы, пропускающие Na^+ и K^+, благодаря чему концевая пластинка деполяризуется.

4.2. Одного потенциала действия мотонейрона достаточно, чтобы вызвать потенциал действия в волокне скелетной мышцы.

5. Последовательность процессов, ведущих к сокращению скелетного мышечного волокна, представлена в табл. 30.2.

Механика сокращения одиночного мышечного волокна

1. Понятие «сокращение» относится к включению рабочего цикла поперечных мостиков. Изменяется ли при этом длина мышцы, зависит от действия на нее внешних сил.

2. При активации мышечного волокна возможны три типа сокращения: 1) изометрическое сокращение, когда мышца генерирует напряжение, но ее длина не меняется; 2) изотоническое сокращение, когда мышца укорачивается, перемещая нагрузку; 3) удлиняющее сокращение, когда внешняя нагрузка заставляет мышцу удлиняться во время сократительной активности.

3. Повышение частоты потенциалов действия мышечного волокна сопровождается увеличением механической реакции (напряжения или укорочения) до тех пор, пока не будет достигнут максимальный уровень тетанического напряжения.

4. Максимальное изометрическое тетаническое напряжение развивается в случае оптимальной длины саркомера L_0. При растяжении волокна более его оптимальной длины или уменьшении менее L_0 генерируемое им напряжение падает.

5. Скорость укорочения мышечного волокна снижается при повышении нагрузки. Максимальная скорость соответствует нулевой нагрузке.

Энергетический метаболизм скелетной мышцы

1. АТФ образуется в мышечных волокнах следующими способами: перенос фосфата с креатинфосфата к АДФ; окислительное фосфорилирование АДФ в митохондриях; субстратное фосфорилирование АДФ в процессе гликолиза.

2. В начале физического упражнения главным источником энергии служит мышечный гликоген. При более длительном упражнении энергия образуется в основном за счет глюкозы и жирных кислот, поступающих с кровью; по мере дальнейшего продолжения физической деятельности возрастает роль жирных кислот. Когда интенсивность физической работы превысит 70 % от максимума, все более значительную часть образующейся АТФ начинает обеспечивать гликолиз.

3. Мышечное утомление обусловлено рядом факторов, включая изменение кислотности внутриклеточной среды, уменьшение запасов гликогена, нарушение электромеханического сопряжения, но не истощение АТФ.

Типы волокон скелетных мышц

1. Различают три типа скелетных мышечных волокон в зависимости от максимальной скорости укорочения и преобладающего способа образования АТФ: медленные оксидативные, быстрые оксидативные и быстрые гликолитические.

1.1. Разная максимальная скорость укорочения быстрых и медленных волокон обусловлена различиями АТФазы миозина: высокой и низкой АТФазной активности соответствуют быстрые и медленные волокна.

1.2. Быстрые гликолитические волокна имеют в среднем больший диаметр, чем оксидативные, и потому развивают более значительное напряжение, но быстрее утомляются.

2. Все мышечные волокна одной двигательной единицы принадлежат к одному и тому же типу; большинство мышц содержат все три типа двигательных единиц.

3. Характеристики трех типов скелетных мышечных волокон обобщены в табл. 30.3.

Сокращение целой мышцы

1. Напряжение целой мышцы зависит от величины напряжения, развиваемого каждым волокном, и от количества активных волокон в мышце (см. табл. 30.4).

2. Мышцы, выполняющие тонкие движения, состоят из двигательных единиц с небольшим числом волокон, тогда как большие мышцы, обеспечивающие поддержание позы тела, состоят из гораздо более крупных двигательных единиц.

3. Быстрые гликолитические двигательные единицы содержат волокна большего диаметра, и, кроме того, их двигательные единицы имеют более значительное число волокон.

4. Повышение мышечного напряжения происходит прежде всего путем увеличения количества активных двигательных единиц, т.е. их вовлечения. В начале сокращения первыми вовлекаются медленные оксидативные двигательные единицы, затем — быстрые оксидативные и, наконец, уже при очень интенсивном сокращении, быстрые гликолитические единицы.

5. Вовлечение двигательных единиц сопровождается повышением скорости, с которой мышца перемещает нагрузку.

6. Силу и утомляемость мышцы можно изменить посредством тренировки.

6.1. Продолжительные упражнения низкой интенсивности повышают способность мышечных волокон к образованию АТФ окислительным (аэробным) путем. Это происходит благодаря увеличению количества митохондрий и кровеносных сосудов в мышце. В итоге возрастает ее выносливость.

6.2. Кратковременные упражнения высокой интенсивности увеличивают диаметр волокон вследствие повышения синтеза актина и миозина. В итоге возрастает мышечная сила.

7. Движения суставов осуществляются посредством двух антагонистических групп мышц: сгибателей и разгибателей.

8. Мышцы вместе с костями представляют собой системы рычагов; чтобы конечность могла удержать груз, изометрическое напряжение мышцы должно существенно превысить вес этого груза, зато скорость перемещения плеча рычага гораздо больше, чем скорость укорочения мышцы.

Вопросы для повторения

1. Назовите три типа мышечной ткани. Где они локализованы?

2. Нарисуйте схему взаимного расположения толстых и тонких филаментов в саркомере поперечно-полосатой мышцы и выделите полосы, которые обусловливают поперечную исчерченность волокна.

3. Опишите структурную организацию молекул миозина и актина в толстых и тонких филаментах соответственно.

4. Перечислите четыре стадии рабочего цикла поперечных мостиков.

5. Дайте характеристику физического состояния мышечного волокна при трупном окоченении и назовите факторы, его определяющие.

6. Какие три события во время сокращения и расслабления скелетной мышцы зависят от АТФ?

7. Что мешает поперечным мостикам прикрепиться к участкам связывания на тонких филаментах, когда мышца находится в состоянии покоя?

8. Охарактеризуйте источник поступления ионов Ca^{2+} и их роль в инициации сокращения скелетной мышцы.

9. Опишите локализацию, структуру и функцию саркоплазматического ретикулума в волокнах скелетной мышцы.

10. Каковы структура и функция поперечных трубочек?

11. Какие события приводят к расслаблению волокон скелетной мышцы?

12. Дайте определение двигательной единицы и опишите ее структуру.

13. Перечислите явления, в результате которых потенциал действия мотонейрона вызывает потенциал действия в плазматической мембране волокна скелетной мышцы.

14. Что представляет собой потенциал концевой пластинки и какие ионы обеспечивают его генерирование?

15. Сравните процессы передачи электрической активности в нервно-мышечном соединении и в межнейронных синапсах; укажите различия.

16. Опишите изометрическое, изотоническое и эксцентрическое (удлиняющее) сокращения.

17. Какие факторы определяют длительность одиночного изотонического и одиночного изометрического сокращений скелетной мышцы?

18. Как изменяется сила сокращения скелетной мышцы при повышении частоты потенциалов действия мышечных волокон? Объясните механизм изменений.

19. Каково соотношение между длиной и напряжением в волокнах поперечно-полосатой мышцы?

20. Как изменяется скорость укорочения волокна скелетной мышцы при увеличении нагрузки?

21. Какова функция креатинфосфата в сокращении скелетной мышцы?

22. В результате метаболизма каких богатых энергией соединений образуется АТФ во время активности скелетной мышцы?

23. Назовите факторы, обусловливающие утомление скелетной мышцы.

24. Какими компонентами волокон обусловлены различия максимальной скорости укорочения волокон скелетной мышцы?

25. Обобщите характеристики трех типов волокон скелетной мышцы.

26. От каких двух факторов зависит величина напряжения, развиваемого целой мышцей?

27. Опишите процесс вовлечения двигательных единиц при регуляции: а) напряжения целой мышцы; б) скорости укорочения целой мышцы.

28. В какой последовательности вовлекаются разные типы двигательных единиц при нарастании силы сокращения скелетной мышцы?

29. Что происходит с волокнами скелетной мышцы после разрушения мотонейрона?

30. Опишите, какие изменения происходят в скелетных мышцах при тренировке: а) длительными упражнениями низкой интенсивности; б) кратковременными упражнениями высокой интенсивности.

31. Объясните, каким образом структурная организация скелетных мышц и суставов позволяет осуществлять тянущие и толкающие движения конечности.

32. Перечислите преимущества и недостатки системы рычага «мышца — кость — сустав».

31 ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ

ГЛАВА

Рассмотрев свойства и регуляцию скелетных мышц, перейдем к следующему из трех типов мышц организма — гладкой мускулатуре. Гладкие мышцы характеризуются двумя особенностями. Во-первых, в отличие от скелетных мышц и миокарда они не имеют поперечной исчерченности (отсюда их название). Во-вторых, гладкие мышцы получают иннервацию не от соматического, а от вегетативного отдела нервной системы, поэтому лишены прямой произвольной регуляции.

Так же как в скелетной мышце, в гладкой сила генерируется благодаря тому, что между актиновыми и миозиновыми филаментами совершают свои вращательные движения поперечные мостики, активность которых регулируется ионами Ca^{2+}. Однако организация сократительных филаментов и процесс электромеханического сопряжения для этих двух типов мышц различны. Механизм электромеханического сопряжения в разных гладких мышцах существенно варьируется.

31.1. СТРУКТУРА

Гладкая мышечная клетка — это веретеновидная клетка диаметром от 2 до 10 мкм (сравните с 10—100 мкм для волокон скелетной мышцы — см. рис. 30.3). В отличие от многоядерных волокон скелетных мышц, которые после завершения дифференцировки уже не могут делиться, гладкие мышечные волокна обладают единственным ядром и способны к делению на протяжении всей жизни организма. Оно начинается в ответ на разнообразные паракринные сигналы, часто - на повреждение ткани.

В цитоплазме гладких мышечных клеток есть два вида филаментов (рис. 31.1): толстые миозинсодержащие и тонкие актинсодержащие. Тонкие филаменты прикреплены либо к плазматической мембране, либо к цитоплазматическим структурам — так называемым **плотным тельцам** (функциональные аналоги Z-пластинок поперечнополосатых волокон). Как показывает рис. 31.1, в расслабленной гладкой мышечной клетке филаменты обоего вида ориентированы под косым углом к длинной оси клетки. Во время укорочения волокна участки плазматической мембраны, находящиеся между точками прикрепления актина, выбухают. Толстые и тонкие филаменты не объединены в миофибриллы, как в поперечнополосатых мышцах, и не образуют регулярно повторяющихся саркомеров, поэтому поперечная исчерченность не наблюдается (рис. 31.2). Тем не менее сокращение гладких мышц происходит посредством механизма скользящих нитей.

Концентрация миозина в гладкой мышце составляет лишь около $^1/_3$ от его содержания в поперечно-полосатой, в то время как содержание актина может быть в два раза больше. Несмотря на эти различия, максимальное напряжение на единицу площади поперечного сечения, развиваемое гладкими мышцами, подобно тому, которое развивается скелетной.

Соотношение между изометрическим напряжением и длиной для гладких мышечных клеток количественно такое же, как для волокон скелетной мышцы. При оптимальной длине гладкой мышцы развивается максимальное напряжение, а при ее сдвигах в обе стороны от оптимального значения оно уменьшается. Однако по сравнению со скелетной мышцей гладкая способна развивать напряжение в более широком диапазоне значений длины. Это важное адаптационное свойство, если учесть, что большинство из них входит в состав стенок полых органов, при изменении объема которых меняется и длина гладких мышечных клеток. Даже при относительно большом увеличении объема, как, например, при заполнении мочевого пу-

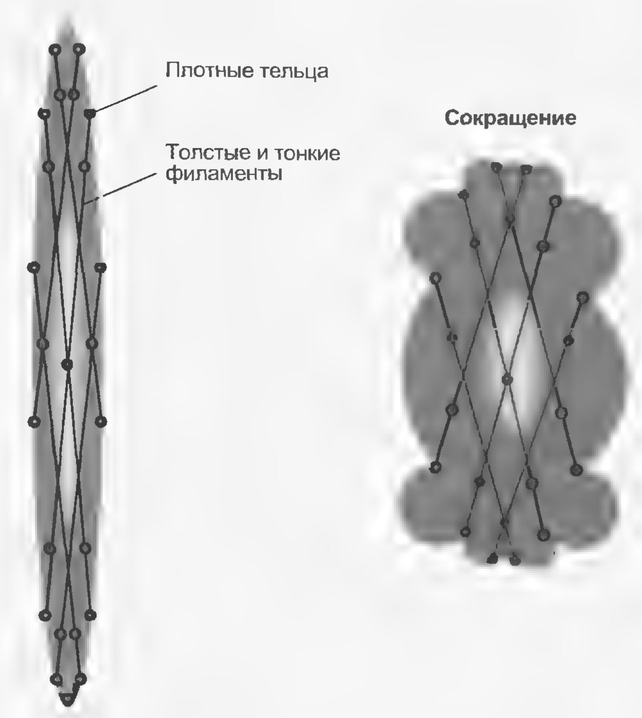


Рис. 31.1. В гладкой мышце толстые и тонкие филаменты ориентированы под углом к осям волокна и прикреплены к плазматической мембране или к плотным тельцам в цитоплазме. При активации мышечных клеток толстые и тонкие филаменты скользят друг относительно друга так, что клетки укорачиваются и утолщаются

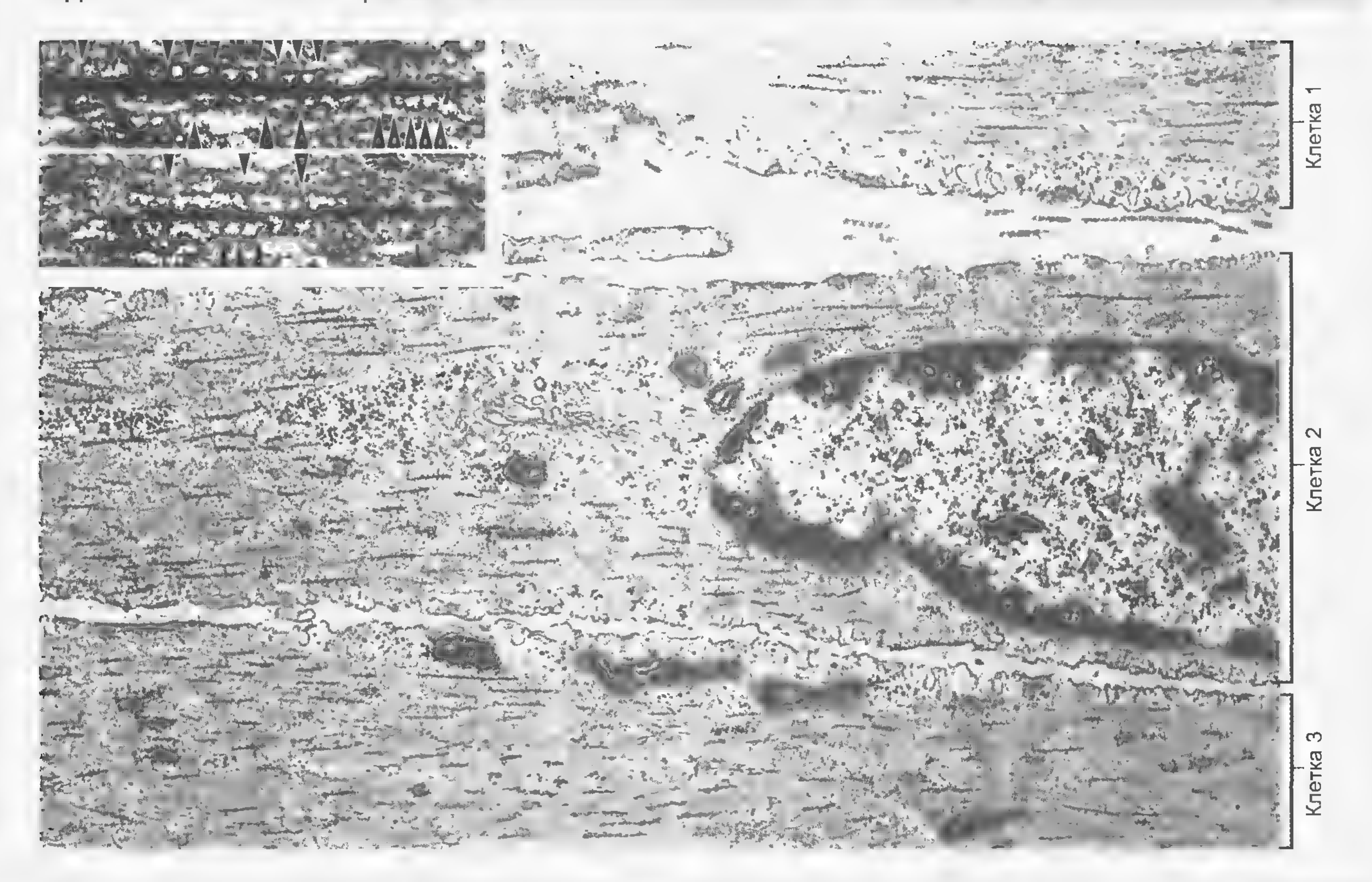


Рис. 31.2. Электронная микрофотография участка гладкой мышцы (частично включены три клетки). На вставке — толстые филаменты при большом увеличении; стрелками показаны поперечные мостики, прикрепленные к соседним тонким филаментам (A. P. Somlyo, C. E. Devine, Avril V. Somlyo, R. V. Rice, *Phil. Trans. R. Soc. lond.* B, 265: 223—229, 1973)

зыря, гладкие мышечные клетки в его стенках сохраняют в определенной мере способность к развитию напряжения: в поперечно-полосатых волокнах подобное растяжение могло бы привести к расхождению толстых и тонких филаментов за пределы зоны их перекрывания.

31.2. СОКРАЩЕНИЕ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Так же как в поперечно-полосатой мышце, в гладких мышечных клетках сократительная активность регулируется изменениями цитоплазматической концентрации ионов Ca^{2+}. Однако эти два типа мышц существенно различаются в том, что касается механизмов влияния Ca^{2+} на активность поперечных мостиков и изменений его концентрации в ответ на стимуляцию.

31.2.1. Активация поперечных мостиков

В тонких филаментах гладких мышц нет связывающего Ca^{2+} белка тропонина, который опосредует его триггерную роль по отношению к активности поперечных мостиков в скелетной мышце и миокарде. Вместо этого цикл поперечных мостиков в гладкой мышце контролируется Ca^{2+}-регулируемым ферментом, фосфорилирующим миозин. Только фосфорилированная форма миозина в гладкой мышце может связываться с актином и обеспечивать циклы движений поперечных мостиков.

После повышения цитоплазматической концентрации Ca^{2+} в гладких мышечных клетках последовательно происходит ряд событий (рис. 31.3): 1) Ca^{2+} связывается с кальмодулином — Ca^{2+}-связывающим белком, который обнаружен в большинстве клеток и близок по своей структуре к тропонину; 2) комплекс «Ca^{2+} — кальмодулин» связывается с протеинкиназой, а именно, с киназой легких цепей миозина, активируя этот фермент; 3) активная протеинкиназа осуществляет за счет АТФ фосфорилирование глобулярных головок легких цепей миозина; 4) фосфорилированные поперечные мостики связываются с актином. Итак, активность поперечных мостиков в гладкой мышце включается в результате опосредуемых ионами Ca^{2+} изменений толстых филаментов, в отличие от поперечнополосатой мышцы, где Ca^{2+} изменяет состояние тонких филаментов.

Гладкомышечная изоформа АТФазы миозина характеризуется очень низкой максимальной активностью, примерно в 10 - 100 раз ниже, чем активность АТФазы миозина скелетной мышцы. Поскольку от скорости гидролиза АТФ зависит скорость циклических движений поперечных мостиков и соответствен-

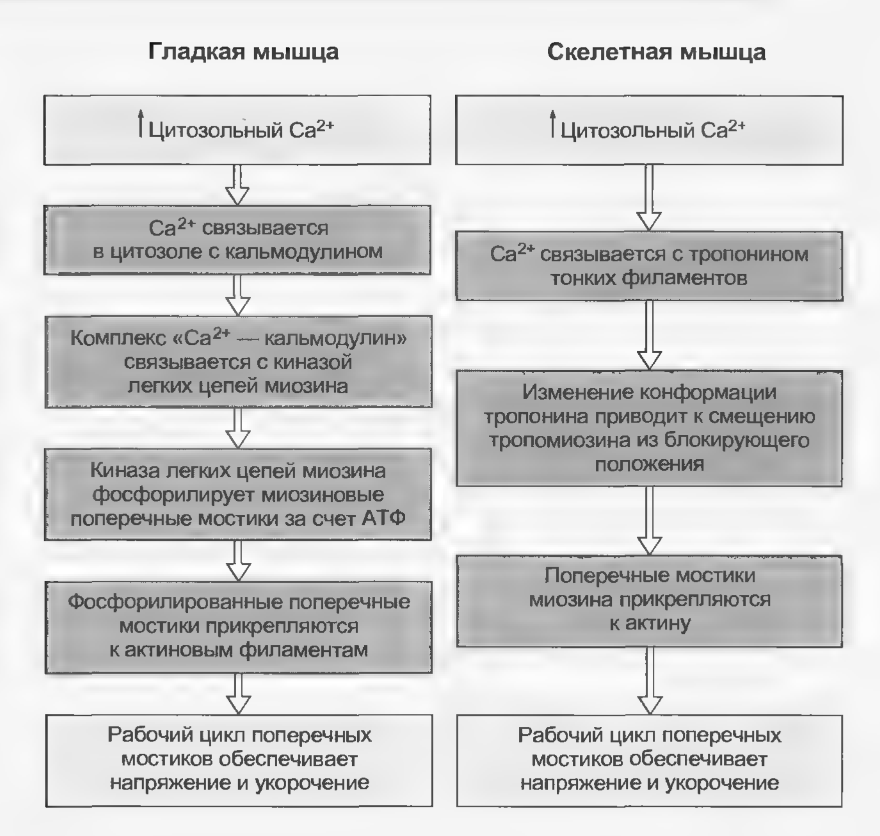


Рис. 31.3. Последовательность процессов от повышения цитоплазматической концентрации Ca^{2+} и рабочего цикла поперечных мостиков; сопоставление событий в гладкой и скелетной мышцах

но укорочения, гладкая мышца сокращается гораздо медленнее, чем скелетная. Кроме того, она не утомляется во время продолжительной активности.

Чтобы после сокращения гладкая мышца расслабилась, необходимо дефосфорилирование миозина, так как дефосфорилированный миозин не может быть связан с актином. Дефосфорилирование катализируется фосфатазой легких цепей миозина, которая активна в течение всего времени покоя и сокращения гладкой мышцы. При повышении цитоплазматической концентрации Ca^{2+} скорость фосфорилирования миозина активной киназой становится выше, чем скорость его дефосфорилирования фосфатазой, и количество фосфорилированного миозина в клетке возрастает, обеспечивая развитие напряжения. Когда концентрация Ca^{2+} в цитоплазме снижается, скорость дефосфорилирования становится выше, чем скорость фосфорилирования, количество фосфорилированного миозина падает и гладкая мышца расслабляется.

При сохранении повышенного уровня цитоплазматического Ca^{2+} скорость гидролиза АТФ миозином поперечных мостиков падает, несмотря на сохраняющееся изометрическое напряжение. Если фосфорилированный поперечный мостик, прикрепленный к актину, подвергается дефосфорилированию, он окажется в состоянии стойкого ригидного напряжения, оставаясь неподвижным. Когда такие дефосфорилированные поперечные мостики связываются с АТФ, они диссоциируют от актина гораздо медленнее, чем фосфорилированные. Так обеспечивается способность гладкой мышцы длительно поддерживать напряжение при невысоком потреблении АТФ.

31.2.2. Источники поступления кальция в цитоплазму

Повышение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, благодаря которому инициируется сокращение гладкой мышцы, обеспечивается из двух источников: 1) саркоплазматического ретикулума; 2) внеклеточной среды, из которой Ca^{2+} входит в клетку через кальциевые каналы плазматической мембраны. Относительный вклад этих двух источников Ca^{2+} варьируется для разных гладких мышц; некоторые из них в большей мере зависят от внеклеточной концентрации Ca^{2+}, другие – от Ca^{2+}, депонированного в саркоплазматическом ретикулуме.

В гладкой мышце саркоплазматический ретикулум развит слабее, чем в скелетной, и не имеет специфической организации, которая коррелировала бы с расположением толстых и тонких филаментов. Кроме того, в гладкой мышце отсутствуют Т-трубочки, соединенные с плазматической мембраной. Поскольку диаметр гладкого мышечного волокна невелик, а сокращение развивается медленно, нет функциональной необходимости в быстром распространении возбуждающего сигнала в глубь волокна. Вместе с тем между участками плазматической мембраны и саркоплазматического ретикулума наблюдаются особые структуры, аналогичные специализированным контактам между мембранами Т-трубочек и латеральных цистерн в поперечнополосатых волокнах. Возможно, эти структуры осуществ-

ляют сопряжение между потенциалом действия плазматической мембраны и высвобождением Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. В инициации высвобождения Ca^{2+} из областей саркоплазматического ретикулума, находящихся в центре клетки, участвуют вторичные посредники, высвобождаемые плазматической мембраной или образующиеся в цитоплазме в ответ на связывание внеклеточных химических медиаторов с рецепторами плазматической мембраны.

Какую роль в электромеханическом сопряжении играет внеклеточный Ca^{2+}? В плазматической мембране гладких мышечных клеток находятся кальциевые каналы двух типов — потенциалзависимые и управляемые химическими посредниками. Поскольку концентрация Ca^{2+} во внеклеточной жидкости в 10 000 раз выше, чем в цитоплазме, открывание кальциевых каналов плазматической мембраны сопровождается его входом в клетку. Благодаря небольшим размерам гладких мышечных клеток, вошедшие ионы Ca^{2+} быстро достигают путем диффузии внутриклеточных участков связывания.

Удаление Ca^{2+} из цитоплазмы, необходимое для того, чтобы клетка расслабилась, происходит посредством его активного транспорта обратно в саркоплазматический ретикулум, а также через плазматическую мембрану во внеклеточную среду. Скорость удаления Ca^{2+} в гладкой мышце гораздо меньше, чем в скелетной; отсюда разная продолжительность одиночного сокращения — несколько секунд для гладкой мышцы и доли секунды для скелетной.

Еще одно различие заключается в том, что если в скелетной мышце одиночный потенциал действия высвобождает достаточное количество Ca^{2+} для включения всех поперечных мостиков волокна, то в гладкой в ответ на большинство стимулов активирустся только их часть. Поэтому гладкие мышечные клетки генерируют напряжение постепенно по мере изменения цитоплазматической концентрации Ca^{2+}. Чем значительнее прирост его концентрации, тем большее число поперечных мостиков активируется и увеличивается генерируемое напряжение.

В некоторых гладких мышцах концентрация Ca^{2+} достаточна для поддержания активности поперечных мостиков на определенном низком уровне даже в отсутствие внешних стимулов. Такое явление носит название **тонус гладкой мышцы**. Интенсивность тонуса изменяют факторы, воздействующие на цитоплазматическую концентрацию Ca^{2+}.

Рассмотрев процесс электромеханического сопряжения, опосредуемого сдвигами цитоплазматической концентрации Ca^{2+}, перейдем к вопросу о том, как происходит возбуждение гладкой мышцы, в результате которого и происходят соответствующие изменения его концентрации.

31.2.3. Активация плазматической мембраны

В отличие от скелетной мышцы, где активация мембраны обеспечивается единственным входом — соматическим нейроном конкретной мышцы — плазматическая мембрана гладкой мышцы имеет множество входов, влияющих на сократительную активность (табл. 31.1). Некоторые из них усиливают сокращение, другие подавляют его. В каждый момент мышца может получать сигналы от нескольких входов, так что конечный результат зависит от соотношения интенсивности тормозных и возбуждающих стимулов. Действие всех этих входов на сократительную активность определяется сдвигами цитоплазматической концентрации Ca^{2+}, как уже было описано выше.

Таблица 31.1

Факторы, вызывающие сократительную активность гладкой мышцы

1. Спонтанная электрическая активность плазматической мембраны.
2. Нейромедиаторы, высвобождаемые аксонами вегетативных нейронов.
3. Гормоны.
4. Локальные химические факторы внеклеточной среды (паракринные вещества, кислотность, осмотическое давление, концентрации ионов), окружающей клетку.
5. Растяжение

Некоторые гладкие мышцы сокращаются в ответ на деполяризацию мембраны, в том числе потенциалы действия, тогда как другие могут сокращаться в отсутствие каких-либо изменений мембранного потенциала. Интересно, что в гладких мышцах, способных к генерированию потенциалов действия, переносчиками положительных зарядов в клетку в фазу нарастания потенциала действия служат ионы Ca^{2+}, а не Na^{+}, т. е. при деполяризации мембраны открываются потенциалзависимые кальциевые каналы и потенциалы действия в гладкой мускулатуре имеют кальциевую природу, а не натриевую.

Еще одно важное обстоятельство касается соотношений между электрической активностью и цитоплазматической концентрацией Ca^{2+} в гладкой мышце. В отличие от поперечнополосатой мышцы в гладкой мышце его цитоплазматическая концентрация может увеличиваться (или уменьшаться) в результате **градуальных** деполяризационных (или гиперполяризационных) сдвигов мембранного потенциала, увеличивающих (или уменьшающих) число открытых кальциевых каналов плазматической мембраны.

Спонтанная электрическая активность

Некоторые типы гладких мышц генерируют потенциалы действия спонтанно в отсутствие всякого нейрогенного или гормонального воздействия. Потенциал покоя плазматической мембраны таких волокон не поддерживается на постоянном уровне, а подвергается постепенной деполяризации до тех пор, пока она не достигнет порогового уровня и не произойдет генерирование потенциала действия. После реполяризации мембраны вновь начинается ее деполяризация, так что

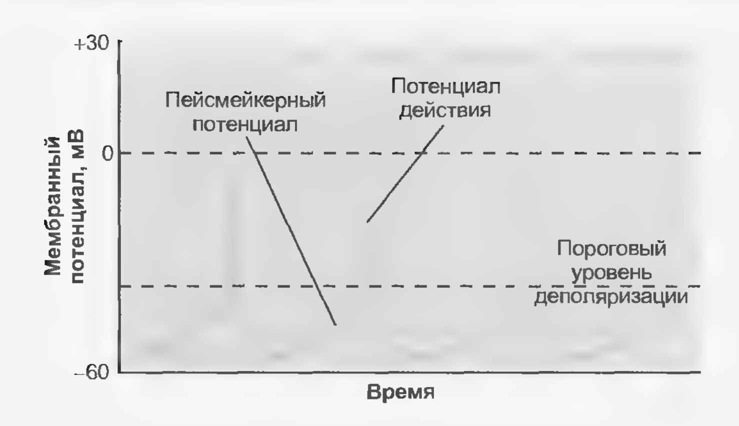


Рис. 31.4. Генерирование потенциалов действия в гладком мышечном волокне в результате спонтанных деполяризаций мембраны (пейсмейкерных потенциалов)

возникает серия потенциалов действия, вызывающая тоническую сократительную активность (рис. 31.4). Спонтанные сдвиги потенциала, деполяризующие мембрану до порогового уровня, называются **пейсмейкерными потенциалами**. (Как показано в других главах, часть клеток сердечной мышцы и некоторые типы нейронов ЦНС тоже обладают пейсмейкерными потенциалами и могут спонтанно генерировать потенциалы действия в отсутствие внешних стимулов.)

Нервы и гормоны

Сократительная активность гладкой мускулатуры испытывает влияние нейромедиаторов, высвобождаемых из окончаний вегетативных нервов. В отличие от волокон скелетных мышц гладкие мышечные волокна лишены специализированной двигательной концевой пластинки. Подходя к ним, аксон постганглионарного вегетативного нейрона образует многочисленные ветви, на каждой из которых находится последовательный ряд варикозных утолщений. Они содержат синаптические пузырьки с нейромедиатором. Часть его высвобождается, когда к варикозному утолщению поступает потенциал действия. Утолщения одного и того же аксона могут располагаться на нескольких мышечных клетках; в то же время на одной мышечной клетке часто находятся варикозные утолщения, принадлежащие постганглионарным волокнам как симпатических, так и парасимпатических нейронов (рис. 31.5). Следовательно, нейромедиатор, высвобождаемый одним аксоном, влияет сразу на несколько гладких мышечных клеток, а одна мышечная клетка может подвергаться воздействию нейромедиаторов от более чем одного нейрона.

Одни нейромедиаторы вызывают усиление сократительной активности, тогда как другие — **ослабление**. Таким образом, в отличие от скелетной мышцы, получающей только возбуждающий вход от своих мотонейронов, гладкая мышца под влиянием нервных импульсов может либо увеличивать, либо уменьшать свое напряжение.

Кроме того, один и тот же нейротрансмиттер может вызывать в гладкой мускулатуре эффекты разного типа и противоположного характера. Например, норадреналин — нейротрансмиттер, высвобождаемый из большинства аксонов постганглионарных симпатических нейронов, — усиливает сокращения гладкой мускулатуры сосудов, но вызывает расслабление гладких мышц кишечника. Итак, тип ответа (возбуждающий или тормозной) определяется не химической природой посредника как таковой, а мембранным рецептором, с которым он связывается. Помимо рецепторов для нейротрансмиттеров, плазматическая мембрана гладкомышечных клеток имеет рецепторы для различных гормонов. Их связывание приводит к увеличению или уменьшению сократительной активности.

Хотя наиболее часто изменения сократительной активности, вызываемые химическими посредниками, связаны с изменением потенциала мембраны, так бывает не всегда. Вторичные мессенджеры, например, инозитолтрифосфат, могут вызывать освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, вызывая сокращения без изменения мембранного потенциала.

Локальные факторы

Напряжение гладких мышц подвержено также влияниям локальных факторов, таких как паракринные химические вещества, кислотность (pH), содержание кислорода, осмотическое давление, ионный состав внеклеточной жидкости. Реакции на локальные факторы дают возможность модифицировать сокращения глад-

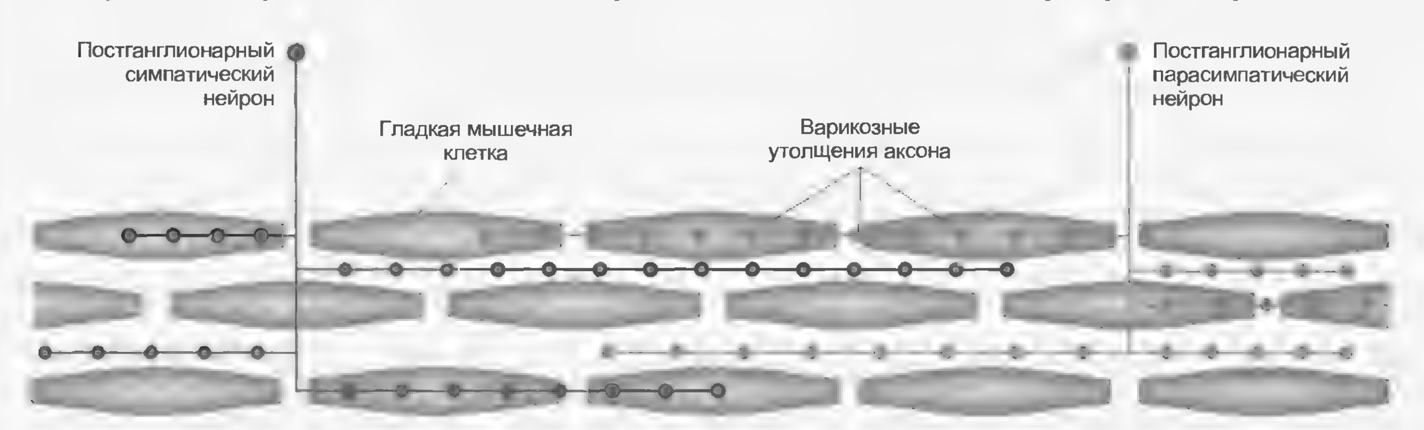


Рис. 31.5. Иннервация гладкой мышцы постганглионарными вегетативными нейронами. Нейромедиатор высвобождается из варикозных утолщений вдоль ветвей аксонов и диффундирует к рецепторам плазматической мембраны гладких мышечных клеток

кой мускулатуры путем изменений ее непосредственного окружения, т. е. регулировать сокращение независимо от сигналов, поступающих издалека и передаваемых посредством нервов и гормонов.

Некоторые гладкие мышцы сокращаются в ответ на растяжение. Во время него открываются механочувствительные ионные каналы, опосредующие деполяризацию мембраны. Генерируемое при этом сокращение направлено против силы, растягивающей мышцу.

Локальные факторы могут вызывать и расслабление гладкой мышцы. Один из самых распространенных паракринных факторов, расслабляющих гладкую мускулатуру, —NO. Оксид азота высвобождается из некоторых нервных окончаний, а также эпителиальных и эндотелиальных клеток. Поскольку эта реактивная молекула быстро разрушается, она играет роль паракринного фактора, оказывая влияние только на клетки, расположенные очень близко к месту высвобождения.

Важно иметь в виду, что гладкая мышца редко находится под воздействием какого-то единственного фактора: в каждый конкретный момент уровень ее активности зависит от количественного соотношения двух видов сигналов — способствующих сокращению и расслабляющих.

31.2.4. Типы гладких мышц

Значительное разнообразие факторов, модифицирующих сократительную деятельность гладких мышц различных органов, затрудняет классификацию гладких мышц. Однако есть более общий принцип, основанный на электрических характеристиках плазматической мембраны. В соответствии с этим принципом, большинство гладких мышц можно отнести к одному из двух типов: **унитарные гладкие мышцы** (single-unit smooth muscles) с клетками, связанными в единое целое и взаимодействующими через щелевой контакт, и **мультиунитарные гладкие мышцы** (multiunit smooth muscles) с индивидуальной иннервацией клеток.

Унитарные гладкие мышцы

В мышцах этого типа активность (электрическая и механическая) осуществляется разными клетками синхронно, т. е. на стимулы мышца реагирует как единое целое.

Это обусловлено тем, что мышечные клетки связаны друг с другом щелевыми контактами, через которые потенциал действия может посредством локальных токов распространяться от одной клетки в соседние. Таким образом, электрическая активность, возникшая в любой клетке унитарных гладких мышц, передается ко всем клеткам (рис. 31.6).

Некоторые клетки этих мышц обладают пейсмейкерными свойствами. В них спонтанно возникают потенциалы действия, которые проводятся через щелевой контакт к клеткам, не обладающим такой активностью. Большинство клеток унитарных гладких мышц не являются пейсмейкерными.

На сократительную активность данных мышц оказывают влияние электрическая активность нервов, гормоны, локальные факторы; эти влияния опосредуются механизмами, которые рассматривались выше применительно к деятельности всей гладкой мускулатуры. Характер иннервации унитарных гладких мышц существенно варьируется в разных органах. Во многих случаях нервные окончания сосредоточены в тех областях мышцы, где находятся пейсмейкерные клетки. Посредством изменений частоты потенциалов действия пейсмейкерных клеток может регулироваться активность всей мышцы.

Еще одна особенность унитарных гладких мышц состоит в том, что часто их клетки сокращаются в ответ на растяжение. Сокращения возникают при растяжении стенок многих полых органов (например, матки), когда возрастает объем их внутреннего содержимого.

Примеры унитарных гладких мышц — мышцы стенок желудочно-кишечного тракта, матки, тонких кровеносных сосудов.

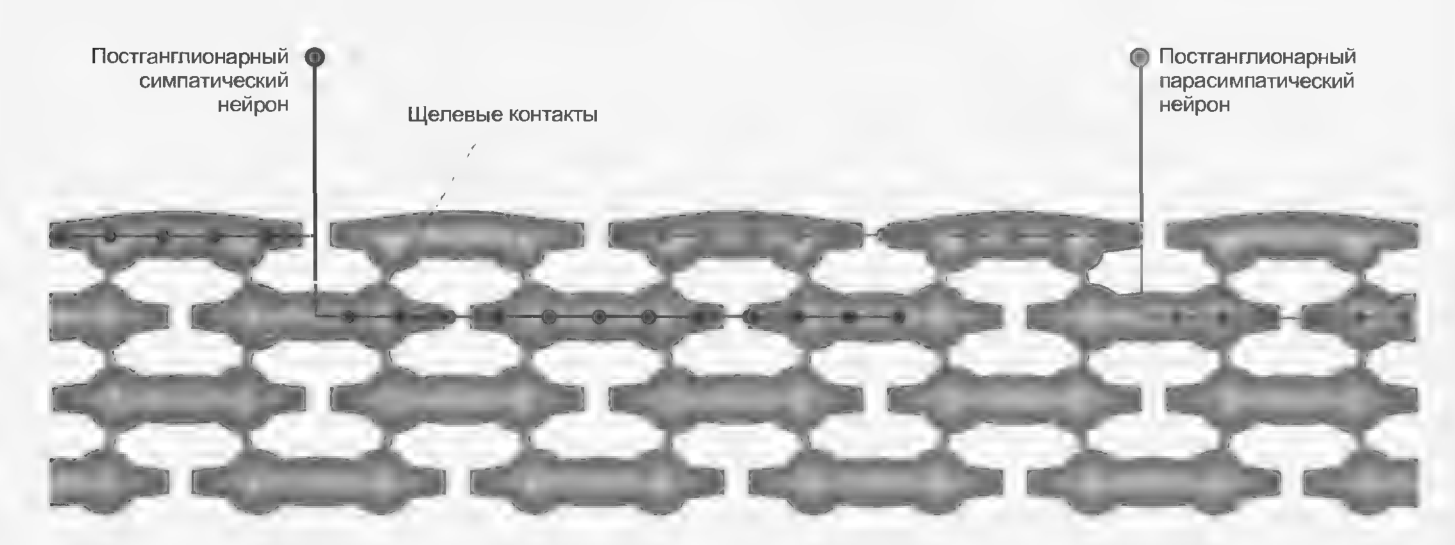


Рис. 31.6. Иннервация унитарной гладкой мышечной клетки часто ограничена несколькими мышечными волокнами Электрическая активность распространяется от одной мышечной клетки к другой посредством щелевых контактов, соединяющих клетки

Таблица 31.2

Характеристика мышечных волокон

Характеристика	Скелетные мышцы	Гладкие мышцы		Сердечная мышца
		унитарные	мультиунитарные	
Толстые и тонкие	Да	Да	Да	Да
Исчерченность саркомеров	Да	Да	Да	Да
Поперечные трубочки	Да	Нет	Нет	Да
Саркоплазматический ретикулум*	++++	+	+	++
Щелевой контакт	Нет	Да	Мало	Да
Источники поступления Ca^{2+}	Саркоплазматический ретикулум	Саркоплазматический ретикулум и внеклеточная среда	Саркоплазматический ретикулум и внеклеточная среда	Саркоплазматический ретикулум и внеклеточная среда
Белок, регулируемый Ca^{2+}	Тропонин	Миозин	Миозин	Тропонин
Скорость сокращения	Быстрая/медленная	Очень медленная	Очень медленная	Медленная
Спонтанное генерирование потенциалов действия пейсмейкерами	Нет	Да	Нет	Да — для определенных волокон; нет — для большинства волокон
Тонус (постоянное низкое напряжение в отсутствие внешних стимулов)	Нет	Да	Нет	Нет
Эффект раздражения нерва	Возбуждение	Возбуждение или угнетение	Возбуждение или угнетение	Возбуждение или угнетение
Физиологическое влияние гормонов на возбудимость и сокращение	Нет	Да	Да	Да
Сокращение в ответ на растяжение волокна	Нет	Да	Нет	Нет

* Число знаков (+) указывает на относительные размеры саркоплазматического ретикулума в мышцах конкретного типа.

Мультиунитарные гладкие мышцы

Между клетками мультиунитарных гладких мышц мало щелевых контактов, каждое волокно действует независимо от соседних и мышца ведет себя как множество самостоятельных элементов. Мультиунитарные гладкие мышцы обильно снабжены ветвлениями вегетативных нервов. Общий ответ всей мышцы зависит от количества активированных клеток и частоты нервных импульсов. Хотя поступающие нервные импульсы сопровождаются деполяризацией и сократительными ответами клеток, потенциалы действия, как правило, не генерируются. Сократительная активность мультиунитарных гладких мышцах усиливается либо ослабевает в результате поступления с кровью гормонов, однако они не сокращаются при растяжении. Это мышцы в стенках бронхов и крупных артерий, пучки гладких мышечных клеток, поднимающие волос (m. arrector pili).

Следует подчеркнуть, что большинство гладких мышц не обладают свойствами исключительно унитарных гладких мышц либо мультиунитарных гладких мышц. В действительности существует непрерывное множество вариаций гладких мышц с разными сочетаниями свойств того и другого типа.

В табл. 31.2 сопоставлены свойства разных мышц. Для полноты сравнения включена и сердечная мышца.

Резюме

Структура

Гладкомышечные волокна — веретенообразные клетки без поперечной исчерченности с одним ядром, способные к делению. Они содержат актиновые и миозиновые филаменты и сокращаются посредством механизма скользящих нитей.

Сокращение и его регуляция

1. Повышение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме ведет к его связыванию с кальмодулином. Затем комплекс «Ca^{2+}-кальмодулин» связывается с киназой легких цепей миозина, активируя этот фермент, который фосфорилирует миозин. Только после фосфорилирования гладких мышц миозин может связываться с актином и осуществлять циклические движения поперечных мостиков.

2. Миозин гладких мышц гидролизует АТФ с относительно низкой скоростью, поэтому гладкие мышцы укорачиваются гораздо медленнее, чем поперечно-полосатые. Однако напряжение в расчете на единицу площади поперечного сечения для гладкой мышцы такое же, как для поперечно-полосатой.

3. Ионы Ca^{2+}, инициирующие сокращение гладкой мышцы, поступают из двух источников: саркоплазматического ретикулума и внеклеточной среды. В результате открывания кальциевых каналов плазматической мембраны и саркоплазматического ретикулума, которое опосредуется различными факторами, Ca^{2+} поступает в цитоплазму.

4. Большинство стимулирующих факторов повышают цитоплазматическую концентрацию Ca^{2+} не настолько, чтобы произошла активация всех поперечных мостиков клетки. Поэтому факторы, повышающие его концентрацию в цитоплазме, могут усиливать напряжение гладкой мышцы.

5. В табл. 31.1 перечислены типы стимулов, вызывающих сокращение гладкой мышцы благодаря открыванию кальциевых каналов плазматической мембраны и саркоплазматического ретикулума.

6. В плазматической мембране большинство гладкомышечных клеток (но не все) при ее деполяризации могут генерировать потенциалы действия. Восходящая фаза потенциала действия гладкой мышцы обусловлена входом Ca^{2+} в клетку через открывшиеся кальциевые каналы.

7. В некоторых гладких мышцах потенциалы действия генерируются спонтанно, в отсутствие внешних стимулов. Это происходит благодаря тому, что в плазматической мембране периодически возникают пейсмейкерные потенциалы, деполяризующие мембрану до порогового уровня.

8. Клетки гладкой мышцы лишены специализированных концевых пластинок. Некоторые клетки гладкой мышцы подвергаются действию нейромедиаторов, высвобождаемых из варикозных утолщений одиночной ветви нерва, причем каждая клетка может находиться под влиянием нейромедиаторов более чем одного нейрона. Действие нейромедиаторов на сокращения гладких мышц может быть возбуждающим либо тормозным.

9. Гладкие мышцы можно классифицировать на две большие группы: унитарные и мультиунитарные (см. табл. 31.2).

Вопросы для повторения

1. В чем различия структурной организации толстых и тонких филаментов в клетках гладких волокон и поперечнополосатых мышц?

2. Сравните механизмы, посредством которых повышение цитоплазматической концентрации Ca^{2+} инициирует сократительную активность в клетках гладких волокон и поперечно-полосатых мышц.

3. Назовите два источника, из которых Ca^{2+} поступает в цитоплазму, инициируя сокращение гладкой мышцы.

4. Какие типы стимулирующих факторов (входов) могут запускать процесс повышения цитоплазматической концентрации Ca^{2+} в гладких мышечных клетках?

5. Каков эффект пейсмейкерного потенциала в гладкой мышечной клетке?

6. В чем различия нервной регуляции деятельности гладких и скелетных мышц?

7. Расскажите, каким образом стимул может вызвать сокращение гладкой мышечной клетки, не изменив уровень потенциала плазматической мембраны.

8. Опишите различия между унитарными гладкими мышцами и мультиунитарными гладкими мышцами.

Общие вопросы

1. Какое из перечисленных состояний миозина соответствует состоянию покоя и какое — трупному окоченению: а) М · АТФ; б) М* · АДФ · P_i; в) А · М* · АДФ · P_i; г) А · М?

2. Может ли потенциал действия инициировать сокращение скелетной мышцы, если прервана связь поперечных трубочек с плазматической мембраной? Дайте объяснение.

3. Если к скелетной мышце прикрепить легкий груз и подвергать ее тетаническому раздражению, то мышца сначала сокращается изотонически, поднимая груз на определенную высоту, затем укорочение прекращается и следует изометрическое сокращение. При более тяжелом грузе мышца укорачивается меньше и поднимает груз на меньшую высоту. Объясните с позиций соотношения между длиной и напряжением мышцы, почему существуют пределы укорочения мышцы, зависимые от нагрузки.

4. При каких условиях скелетное мышечное волокно развивает максимальное напряжение?

5. Объясните, почему скелетная мышца может поддерживать активное напряжение умеренной величины в течение длительного времени, несмотря на утомление многих волокон.

6. Если кровоснабжение скелетной мышцы нарушено, в каких типах двигательных единиц раньше, чем в других, снизится образование АТФ, необходимой для мышечного сокращения? Объясните, почему.

7. У человека, пострадавшего в автомобильной катастрофе, повреждено 50 % волокон двуглавой мышцы плеча. Через 10 мес мышца была способна генерировать силу, равную 80 % исходной. Расскажите, какие изменения в поврежденной мышце обеспечили восстановление.

8. Будет ли изолированная скелетная мышца (в лабораторном эксперименте) сокращаться в растворе без Ca^{2+} при раздражении: а) путем прямой деполяризации плазматической мембраны; б) через соответствующий нерв? Что произойдет с гладкой мышцей при аналогичных условиях раздражения?

9. В экспериментах на препарате унитарной гладкой мышцы, выделенном из стенки желудка, получены следующие результаты.

9.1. Мышца сокращалась в ответ на раздражение иннервирующих ее парасимпатических нервов.

9.2. Под влиянием веществ, блокирующих потенциалзависимые натриевые каналы большинства цитоплазматических мембран, сократительные ответы на раздражение парасимпатических нервов исчезали.

9.3. Вещества, которые блокируют ацетилхолиновые рецепторы мускаринового типа и, следовательно, устраняют действие АХ на эти рецепторы, не предотвращали сократительных ответов мышцы на раздражение парасимпатических нервов.

На основе этих наблюдений объясните механизм сокращений гладкой мышцы в ответ на раздражение парасимпатических нервов.



WILLIAM D. WILLIS, JR.

Раздел VI

ФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ



НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ЕЕ КОМПОНЕНТЫ

Нервная система — это сеть коммуникаций, которая обеспечивает взаимодействие организма с окружающей средой. В широком смысле понятие «окружающая среда» подразумевает как внешнюю среду (вне организма), так и внутреннюю (внутри организма). Нервная система состоит из следующих компонентов: сенсорные — реагируют на явления окружающей среды; интегративные — перерабатывают и хранят сенсорные и другие данные; двигательные — управляют движениями и секреторной деятельностью желез.

32.1. ОРГАНИЗАЦИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

На микроскопическом уровне нервная система представляет собой очень сложное скопление разных клеток. Нервные клетки, или **нейроны**, образуют коммуникативную сеть нервной системы. Они специализируются на получении входящих сигналов и их передаче к другим нейронам или эффекторным клеткам.

Другие клетки выполняют в нервной системе поддерживающие функции. Это клетки **нейроглии** (от греч. «глия» — клей). Их существует несколько типов. Одни глиальные клетки участвуют в поддержании состава межклеточной среды вокруг нейронов, другие образуют оболочку вокруг аксонов, благодаря которой увеличивается скорость проведения потенциалов действия.

Прежде чем рассматривать микрокомпоненты нервной системы, необходимо дать обзор макроструктур, к которым они принадлежат. Нервную систему можно разделить на две части — центральную и периферическую, каждая со своими отделами.

32.1.1. Периферическая нервная система

Периферическая нервная система — это устройство сопряжения (интерфейс) между центральной нервной системой и окружающей средой либо возбудимыми клетками. В ее состав входят **сенсорные** (сенсорные рецепторы и первичные афферентные нейроны) и **двигательные компоненты** (соматические и вегетативные мотонейроны).

Сенсорные рецепторы – структуры, воспринимающие воздействие разнообразных видов внешней энергии на организм. Они расположены на периферических окончаниях **первичных афферентных нейронов**, передающих получаемую рецепторами информацию в центральную нервную систему через посредство **задних (дорсальных) корешков** либо **черепных нервов**. Тела их клеток находятся в **ганглиях задних корешков** (спинномозговых, или спинальных ганглиях) либо в **ганглиях черепных нервов**. *Ганглий периферической нервной системы — это скопление тел нейронов, выполняющих одинаковые функции.*

К **двигательному компоненту** периферической нервной системы относятся **соматические** и **вегетативные** (автономные) **мотонейроны**. Тела соматических мотонейронов находятся в спинном мозгу или в стволе мозга. Они иннервируют волокна скелетных мышц. Как правило, у них длинные дендриты, получающие много синаптических входов. Мотонейроны каждой мышцы составляют определенное двигательное ядро. *Ядро — это группа нейронов центральной нервной системы (ЦНС), имеющих одинаковые функции* (не путать с ядром клетки). Например, от мотонейронов **ядра лицевого нерва** иннервируются мимические мышцы лица. Аксоны соматических мотонейронов покидают ЦНС через передний корешок либо через черепной нерв.

Вегетативные (автономные) мотонейроны посылают нервы к волокнам гладкой мускулатуры и к железам. Эти мотонейроны — **преганглионарные** и **постганглионарные нейроны симпатической** и **парасимпатической нервных систем**. Преганглионарные нейроны расположены в ЦНС — в спинном мозгу либо в стволе мозга. В отличие от соматических мотонейронов вегетативные преганглионарные нейроны образуют синапсы не прямо на своих эффекторных клетках (в гладкой мускулатуре или железах), а на постганглионарных нейронах, которые, в свою очередь, синаптически контактируют уже непосредственно с эффекторами.

32.1.2. Центральная нервная система

У ЦНС много функций. Она собирает и перерабатывает поступающую от периферической нервной системы информацию об окружающей среде, формирует рефлексы и другие поведенческие реакции, планирует (подготавливает) и осуществляет произвольные движения.

Кроме того, ЦНС обеспечивает так называемые «высшие» познавательные (когнитивные) функции. В ней происходят процессы, связанные с памятью, обучаемостью и мышлением. В состав ЦНС входят **спинной** и **головной мозг** (рис. 32.1 и 32.2). Спинной мозг подразделяется на последовательные отделы — шейный, грудной, поясничный, крестцовый и копчиковый, каждый из которых состоит из сегментов.

На основе сведений о закономерностях эмбрионального развития головной мозг подразделяют на пять отделов: **myelencephalon**, **metencephalon** (задний мозг),

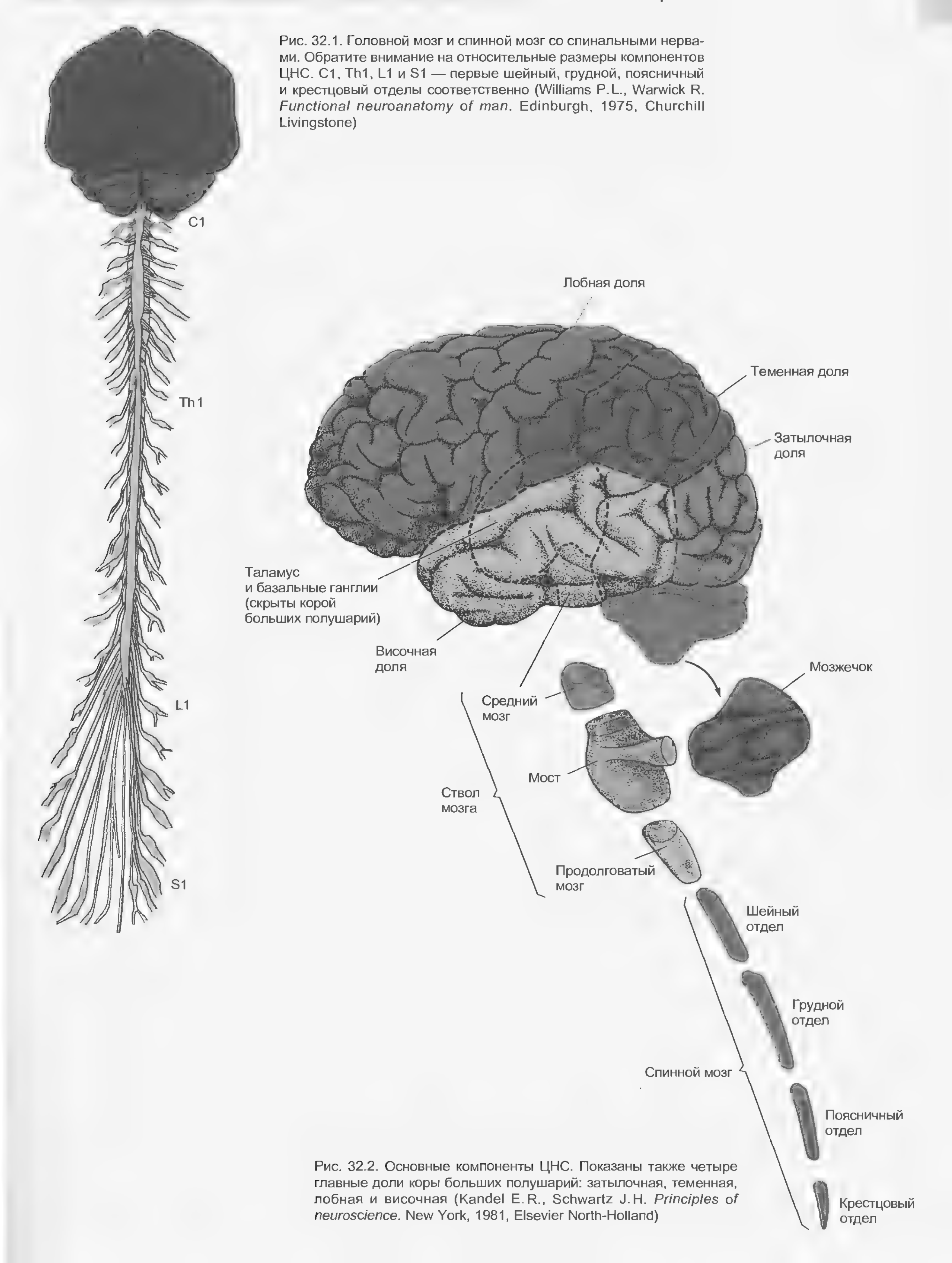


Рис. 32.1. Головной мозг и спинной мозг со спинальными нервами. Обратите внимание на относительные размеры компонентов ЦНС. C1, Th1, L1 и S1 — первые шейный, грудной, поясничный и крестцовый отделы соответственно (Williams P.L., Warwick R. *Functional neuroanatomy of man*. Edinburgh, 1975, Churchill Livingstone)

Рис. 32.2. Основные компоненты ЦНС. Показаны также четыре главные доли коры больших полушарий: затылочная, теменная, лобная и височная (Kandel E.R., Schwartz J.H. *Principles of neuroscience*. New York, 1981, Elsevier North-Holland)

Таблица 32.1

Отделы центральной нервной системы и их функции

Отдел	Подотдел	Функция
Спинной мозг		Сенсорный вход; рефлексы; соматический и вегетативный (автономный) двигательный выход
Myelencephalon	Продолговатый мозг	Регуляция сердечно-сосудистых функций и дыхания; рефлексы ствола мозга
Metencephalon (задний мозг)	Мост Мозжечок	Регуляция дыхания и мочеиспускания; вестибулярная регуляция движений глаз Регуляция движений; двигательное научение
Mesencephalon (средний мозг)	Средний мозг	Переключение слуховых путей; регуляция движений глаз; регуляция движений
Diencephalon (промежуточный мозг)	Таламус Гипоталамус	Переключение сенсорных путей к коре Регуляция вегетативных и эндокринных функций
Telencephalon (конечный мозг)	Базальные ганглии Кора больших полушарий	Регуляция движений Сенсорное восприятие; когнитивные функции; обучаемость и память; планирование движений и произвольные движения

mesencephalon (средний мозг), **diencephalon** (промежуточный мозг) и **telencephalon** (конечный мозг) (табл. 32.1). В головном мозге взрослого человека myelencephalon включает **продолговатый мозг** (medulla oblongata, от medulla); metencephalon (задний мозг) — **мост** (pons) и **мозжечок** (cerebellum); mesencephalon (средний мозг) – **midbrain**; diencephalon (промежуточный мозг) — **таламус** (thalamus) и **гипоталамус** (hypothalamus); telencephalon (конечный мозг) — **базальные ганглии** (nuclei basales) и **кору больших полушарий** (cortex cerebri) (см. рис. 32.2; рис. 32.3). В свою очередь, кора больших полушарий состоит из долей, которые названы так же, как соответствующие кости черепа: **лобная** (lobus frontalis), **теменная** (l. parietalis), **височная** (l.temporalis) и **затылочная** (l.occipitalis). **Большие полушария** соединены **мозолистым телом** (corpus callosum) — массивным пучком аксонов, пересекающих среднюю линию между полушариями.

На поверхности ЦНС лежат несколько слоев соединительной ткани. Это **мозговые оболочки** — **мягкая** (pia mater), **паутинная** (arachnoid) и **твердая** (dura mater). Они защищают ее. **Подпаутинное** (субарахно-

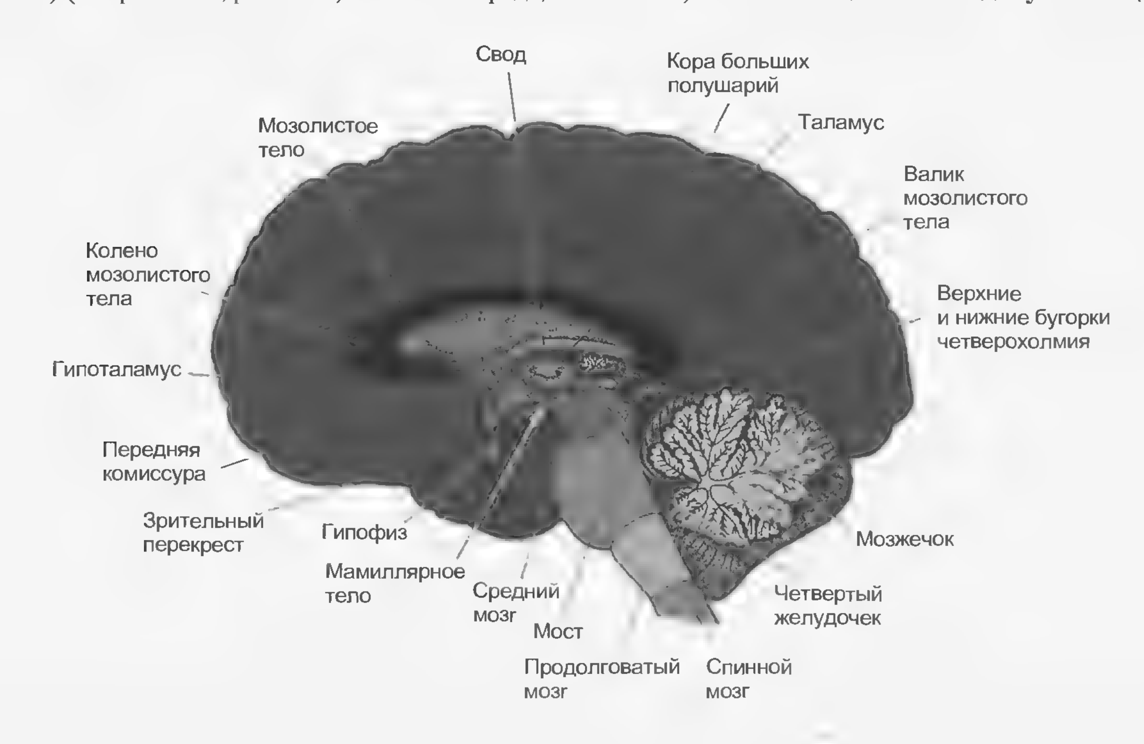


Рис. 32.3. Среднесагиттальный срез головного мозга. Обратите внимание на относительное расположение коры больших полушарий, мозжечка, таламуса и ствола мозга, а также различных комиссур (Kandel E.R., Schwartz J.H. *Principles of neuroscience*. New York, 1981, Elsevier North-Holland)

идальное) пространство между мягкой и паутинной оболочками заполнено **цереброспинальной (спинномозговой) жидкостью** (ЦСЖ).

Некоторые функции разных частей ЦНС приведены в табл. 32.1.

32.2. СРЕДА, ОКРУЖАЮЩАЯ НЕЙРОНЫ

Состав внеклеточной жидкости вокруг большинства нейронов регулируется таким образом, чтобы клетки были защищены от резких изменений окружающей среды. Это обеспечивается регуляцией кровообращения в ЦНС, наличием гематоэнцефалического барьера, буферными функциями нейроглии, а также обменом веществ между ЦСЖ и внеклеточной жидкостью мозга.

В полости черепа находятся головной мозг, кровь и ЦСЖ (рис. 32.4). Мозг человека весит около 1350 г; примерно 15 % его массы (200 мл) приходится на внеклеточную жидкость. Объем крови внутри черепа составляет около 100 мл, столько же — внутричерепной объем ЦСЖ. Значит, общий объем внеклеточной жидкости в полости черепа равен примерно 400 мл.

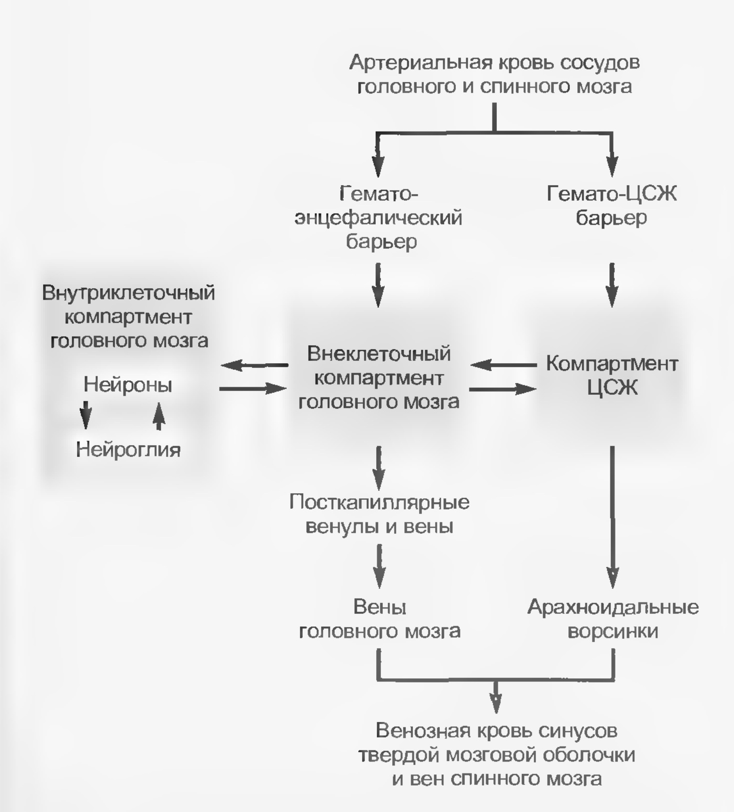


Рис. 32.4. Структурные и функциональные взаимоотношения, участвующие в гематоэнцефалическом и гемато-ЦСЖ барьерах. Чтобы попасть в нейроны или глиальные клетки (т.е. во внутриклеточный компартмент), вещества должны пройти через клеточную мембрану. Стрелками указаны направления тока жидкости в физиологических условиях

32.2.1. Гематоэнцефалический барьер

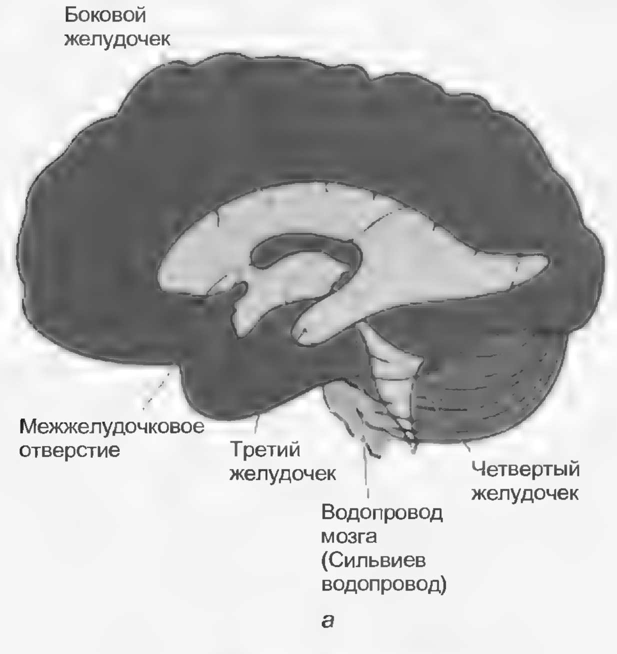
Поступление высокозаряженных ионов и крупных молекул из крови в головной и спинной мозг сильно ограниченно. Это отчасти обеспечивается барьером в виде тесных контактов между эндотелиальными клетками капилляров ЦНС. Кроме того, перемещениям некоторых веществ препятствуют клетки нейроглии — астроциты. В частности, они поглощают K^+, регулируя концентрацию этих ионов во внеклеточном пространстве. Транспортные механизмы удаляют из ЦНС различные химические соединения (например, пенициллин).

Гематоэнцефалический барьер нарушается при патологических состояниях. Так, вещества, никогда не попадающие из крови в здоровый мозг, могут проникать в новообразования мозговой ткани. Это обстоятельство используется при радиологических исследованиях: в кровоток вводят рентгеноконтрастные препараты, которые в нормальных условиях задерживаются гематоэнцефалическим барьером. Препарат поступает из крови в опухоль, что позволяет определить ее локализацию и размеры.

32.2.2. Цереброспинальная жидкость

В ткани головного и спинного мозга есть полости — **желудочки**, заполненные ЦСЖ (рис. 32.5). Цереброспинальная жидкость оказывает амортизирующее действие и регулирует внеклеточную среду около нейронов. Она образуется главным образом **сосудистыми сплетениями**, которые выстланы специализированными клетками эпендимы. Сосудистые сплетения находятся в боковых, третьем и четвертом желудочках. **Боковые желудочки** расположены по одному в каждом из двух больших полушарий мозга. Они соединяются с **третьим желудочком**, который лежит на средней линии между двумя половинами промежуточного мозга, через межжелудочковые отверстия (отверстия Монро). Полость этого желудочка связана с **четвертым желудочком** посредством **мозгового (сильвиева) водопровода**, пронизывающего средний мозг. «Дно» четвертого желудочка образуют мост и продолговатый мозг, а «крышу» — мозжечок. Его продолжением в каудальном направлении является **центральный канал** спинного мозга, который у взрослого человека обычно закрыт.

Цереброспинальная жидкость поступает из желудочков моста в **субарахноидальное (подпаутинное) пространство** через три отверстия в крыше четвертого желудочка: срединную апертуру (отверстие Мажанди) и две **латеральные апертуры** (отверстия Лушка). Вышедшая из системы желудочков, она циркулирует в субарахноидальном пространстве, окружающем головной и спинной мозг. Расширения этого пространства называются **субарахноидальными (подпаутинными) цистернами**. Одна из них — **люмбальная (поясничная) цистерна**, из которой получают путем люмбальной пункции пробы ЦСЖ для клинических анализов. Зна-



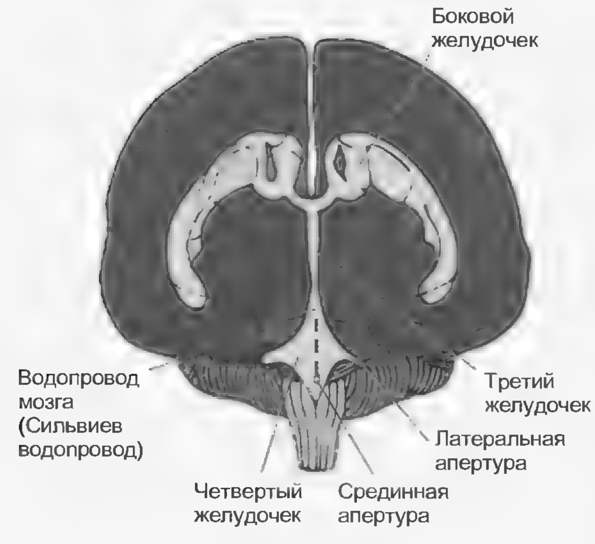


Рис. 32.5. Система желудочков мозга in situ; вид сбоку (а) и спереди (б)

чительная часть ЦСЖ всасывается через снабженные клапанами **арахноидальные ворсинки** в венозные синусы твердой мозговой оболочки.

Общий объем ЦСЖ в желудочках мозга — примерно 35 мл, тогда как подпаутинное пространство содержит около 100 мл. Каждую минуту продуцируется примерно 0,35 мл ЦСЖ. При такой скорости ее обновление происходит приблизительно четыре раза в сутки.

У человека в положении лежа давление ЦСЖ в спинномозговом субарахноидальном пространстве достигает 120 – 180 мм вод. ст. Скорость ее образования относительно независима от давления в желудочках и в субарахноидальном пространстве, а также от системного кровяного давления. В то же время скорость обратного всасывания ЦСЖ прямо связана с ее давлением.

Таблица 32.2

Состав ЦСЖ и крови*

Компонент	Люмбальная ЦСЖ	Кровь
Na^+ (моль-экв./л)	148	136 — 145
K^+ (моль-экв./л)	2,9	3,5 5
Cl^- (моль-экв./л)	120 - 130	100 — 106
Глюкоза (мг/дл)	50 — 75	70 — 100
Белок (мг/дл)	15 – 45	$6-8\cdot10^3$
pH	7,3	7,4

* По Willis W. D., Grossman R. G.: *Medical neurobiology*, ed 3, St Louis. 1981. Mosby – Year Book.

Внеклеточная жидкость в ЦНС непосредственно сообщается с ЦСЖ. Следовательно, состав ЦСЖ влияет на состав внеклеточной среды вокруг нейронов головного и спинного мозга. Ее основные компоненты в поясничной цистерне перечислены в табл. 32.2. Для сравнения приведены концентрации соответствующих веществ в крови. Как показывает табл. 32.2, содержание K^+, глюкозы и белков в ЦСЖ ниже, чем в крови, а содержание Na^+ и Cl^- — выше. Кроме того, в ней практически нет эритроцитов. Благодаря повышенному содержанию Na^+ и Cl^- обеспечивается изотоничность ЦСЖ и крови несмотря на то, что в ЦСЖ относительно мало белков.

Нарушение циркуляции ЦСЖ приводит к ее повышенному давлению и **гидроцефалии** (водянке головного мозга) — избыточному накоплению жидкости в полости черепа. Желудочки мозга расширяются, и в случае длительной гидроцефалии нервная ткань подвергается дегенерации. Если движение ЦСЖ затруднено в пределах системы желудочков или на выходе из четвертого желудочка, состояние называется закрытой **(окклюзионной) гидроцефалией**, если в субарахноидальном пространстве или на уровне арахноидальных ворсинок — это **открытая (сообщающаяся) гидроцефалия**.

32.3. ОБЩИЙ ОБЗОР ФУНКЦИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нервная система **воспринимает сенсорные стимулы, перерабатывает информацию** и **формирует поведение.** Особые виды переработки информации — научение и память, благодаря которым при изменениях окружающей среды поведение адаптируется с учетом предшествующего опыта. В этих функциях участвуют и другие системы, такие как эндокринная и иммунная, однако нервная система специализирована для их выполнения.

Нормальная деятельность нервной системы зависит от **возбудимости** ее нейронов. Возбудимая клетка — нейрон — получает и передает информацию в виде электрических сигналов. Возбуждение проявляется такими электрическими явлениями, как **потенциалы**

действия, рецепторные потенциалы и синаптические потенциалы. Химические процессы часто сопровождаются электрическими феноменами.

Сенсорное восприятие — это преобразование (**трансдукция**) энергии внешнего стимула в нервный сигнал. Оно осуществляется специализированными нейронами — **сенсорными рецепторами**. Рецепторы воспринимают разные виды энергии, включая механическую, свет, звук, химические стимулы, изменения температуры и (у некоторых животных) электрические поля.

Под **переработкой информации** подразумеваются, в числе прочих, следующие явления.

1. Передача информации в нейронных сетях.
2. Трансформация сигналов путем их объединения с другими сигналами (нервная интеграция).
3. Хранение информации в памяти и извлечение информации из памяти.
4. Использование сенсорной информации для восприятия.
5. Мышление.
6. Обучаемость.
7. Планирование (подготовка) и выполнение двигательных команд.
8. Эмоции.

Переработка информации, включая научение и память, зависит от **межклеточных коммуникаций** в нервных цепях. Они осуществляются посредством как электрических, так и химических процессов.

Поведение — это комплекс реакций организма на окружающую среду. Оно может быть сугубо внутренним, скрытым процессом (например, познание, или когнитивный процесс), но часто доступно для наблюдения в виде явных реакций — **двигательных** или **вегетативных**. Особенно важен у человека набор тех поведенческих актов, которые связаны с речью.

Каким образом выполняются эти очень сложные функции? Какую реакцию, простую или комплексную, обеспечивают нейроны, организованные в нейронные сети (нервные пути)? Остальная часть этой главы посвящена клеточным механизмам взаимодействия нейронов.

32.4. КЛЕТОЧНЫЕ КОМПОНЕНТЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Функциональная единица нервной системы — **нейрон** (рис. 32.6). Типичный нейрон обладает воспринимающей поверхностью в виде **клеточного тела (сомы)** и нескольких отростков — **дендритов**, на которых находятся **синапсы**, т. е. межнейронные контакты. Аксон нервной клетки образует синаптические связи с другими нейронами или эффекторными клетками. Ее коммуникативные сети складываются из **нейронных цепей**, образованных синаптически взаимосвязанными нейронами.

Нейроны сообщаются друг с другом с помощью **потенциалов действия**, которые распространяются в нейронных цепях по аксонам. Потенциалы действия поступают от одного нейрона к следующему в результате **синаптической передачи**. В процессе передачи достигший **пресинаптического окончания** потенциал действия обычно запускает высвобождение нейромедиаторного вещества, которое либо **возбуждает постсинаптическую клетку**, так что в ней возникает разряд из одного или нескольких потенциалов действия, либо **тормозит** ее активность. Аксоны не только передают информацию в нейронных цепях, но и доставляют путем аксонального транспорта химические вещества к синаптическим окончаниям.

Другая группа клеточных элементов нервной системы – **нейроглия**, или поддерживающие клетки (рис. 32.7). В ЦНС человека число нейроглиальных клеток на порядок больше, чем число нейронов: 10^{13} и 10^{12} соответственно. Нейроглия не принимает прямого участия в краткосрочных коммуникативных процессах в нервной системе, но способствуют осуществлению этой функции нейронами. Так, нейроглиальные клетки определенного типа образуют вокруг многих аксонов **миелиновую оболочку**, которая значительно увеличивает скорость проведения потенциалов действия. Это позволяет аксонам быстро передавать информацию к удаленным клеткам.

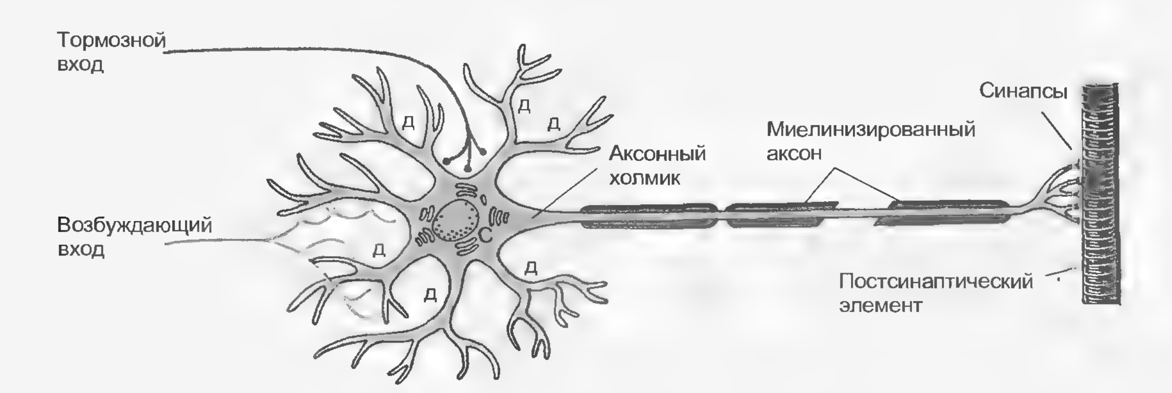


Рис. 32.6. Схема «идеального» нейрона и его основных компонентов. Большинство афферентных входов, поступающих по аксонам других клеток, оканчиваются синапсами на дендритах (д), но некоторые — синапсами на соме (С). Возбуждающие нервные окончания чаще располагаются дистально на дендритах, а тормозные чаще находятся на соме (Williams P. L., Warwick R. *Functional neuroanatomy of man*. Edinburgh, 1975, Churchill Livingstone)

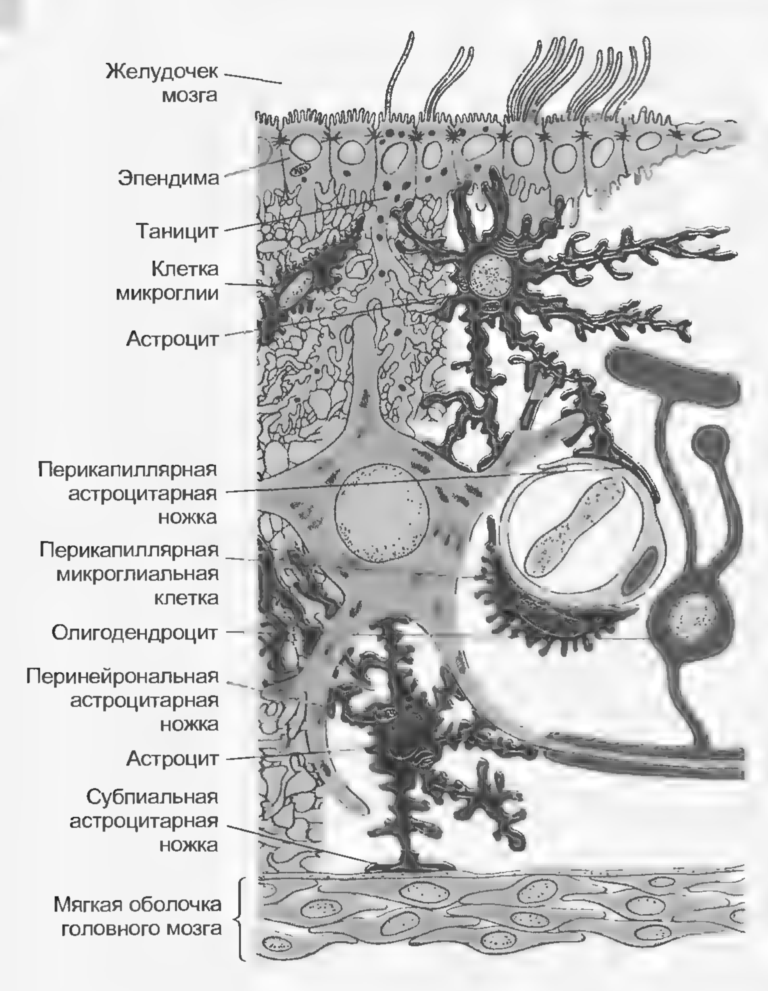


Рис. 32.7. Схематическое представление неневральных элементов ЦНС. Изображены два астроцита, ножки отростков которых заканчиваются на соме и дендритах нейрона, а также контактируют с мягкой мозговой оболочкой и /или капиллярами. Олигодендроцит формирует миелиновую оболочку аксонов. Показаны также клетки микроглии и эпендимы (Williams P. L., Warwick R. *Functional neuroanatomy of man*. Edinburgh, 1975, Churchill Livingstone)

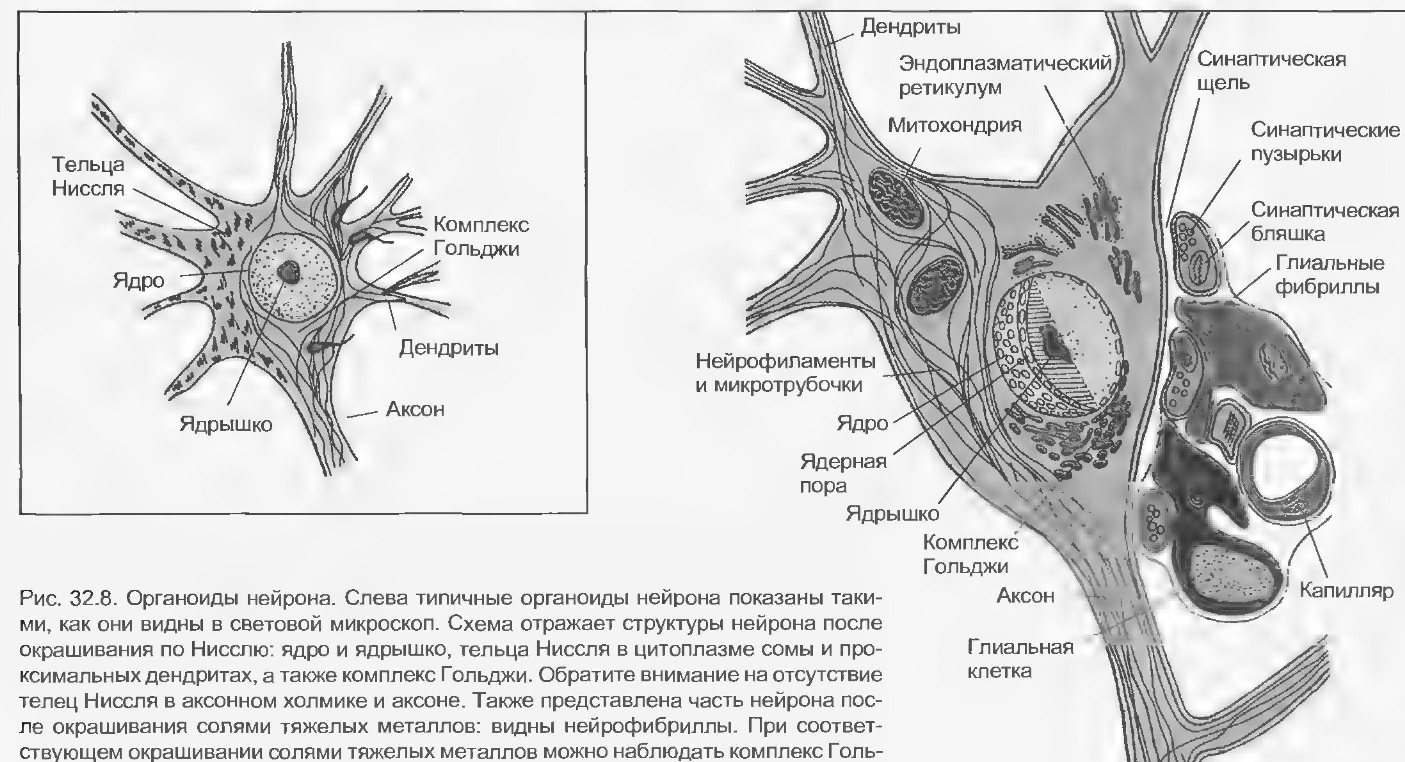


Рис. 32.8. Органоиды нейрона. Слева типичные органоиды нейрона показаны такими, как они видны в световой микроскоп. Схема отражает структуры нейрона после окрашивания по Нисслю: ядро и ядрышко, тельца Ниссля в цитоплазме сомы и проксимальных дендритах, а также комплекс Гольджи. Обратите внимание на отсутствие телец Ниссля в аксонном холмике и аксоне. Также представлена часть нейрона после окрашивания солями тяжелых металлов: видны нейрофибриллы. При соответствующем окрашивании солями тяжелых металлов можно наблюдать комплекс Гольджи (в данном случае не показан). На поверхности нейрона находятся несколько синаптических окончаний (окрашены солями тяжелых металлов). Правая схема соответствует электронномикроскопической картине. Видны ядро, ядрышко, хроматин, ядерные поры. В цитоплазме — митохондрии, шероховатый эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи, нейрофиламенты и микротрубочки. На наружной стороне плазматической мембраны — синаптические окончания и отростки астроцитов

32.4.1. Структура нейронов

Сома

В соме нейронов находятся **ядро** и **ядрышко** (рис. 32.8), а также хорошо развитый аппарат биосинтеза, который производит компоненты мембран, синтезирует ферменты и другие химические соединения, необходимые для специализированных функций нервных клеток. К аппарату биосинтеза в нейронах относятся **тельца Ниссля** — плотно прилегающие друг к другу сплюснутые цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума, а также хорошо выраженный **комплекс Гольджи**. Кроме того, сома содержит многочисленные **митохондрии** и элементы цитоскелета, в том числе **нейрофиламенты** и **микротрубочки**. В результате неполной деградации мембранных компонентов образуется пигмент **липофусцин**, накапливающийся с возрастом в ряде нейронов. В некоторых группах нейронов ствола мозга (например, в нейронах черной субстанции и голубого пятна) находится пигмент **мелатонин**.

Дендриты

Дендриты, выросты клеточного тела, у некоторых нейронов достигают длины более 1 мм, и на их долю приходится более 90 % площади поверхности. В проксимальных частях дендритов (ближе к клеточному телу) содержатся тельца Ниссля и участки комплекса Гольджи. Однако главные компоненты цитоплазмы дендритов — микротрубочки и нейрофиламенты. Было принято считать, что дендриты электрически невозбудимы, однако теперь известно, что некоторые из них обладают потенциалуправляемой проводимостью. Часто это обусловлено присутствием кальциевых каналов, при активации которых генерируются кальциевые потенциалы действия.

Аксон

Специализированный участок тела клетки (чаще сомы, но иногда — дендрита), от которого отходит аксон, называется **аксонным холмиком**. Аксон и аксонный холмик отличаются от сомы и проксимальных участков дендритов тем, что в них нет гранулярного эндоплазматического ретикулума, свободных рибосомы и комплекса Гольджи. В аксоне присутствуют гладкий эндоплазматический ретикулум и выраженный цитоскелет.

Нейроны можно классифицировать по длине их аксонов. У **нейронов 1-го типа по Гольджи** они короткие, оканчивающиеся, так же как дендриты, близко к соме. **Нейроны 2-го типа по Гольджи** характеризуются длинными аксонами, иногда более 1 м.

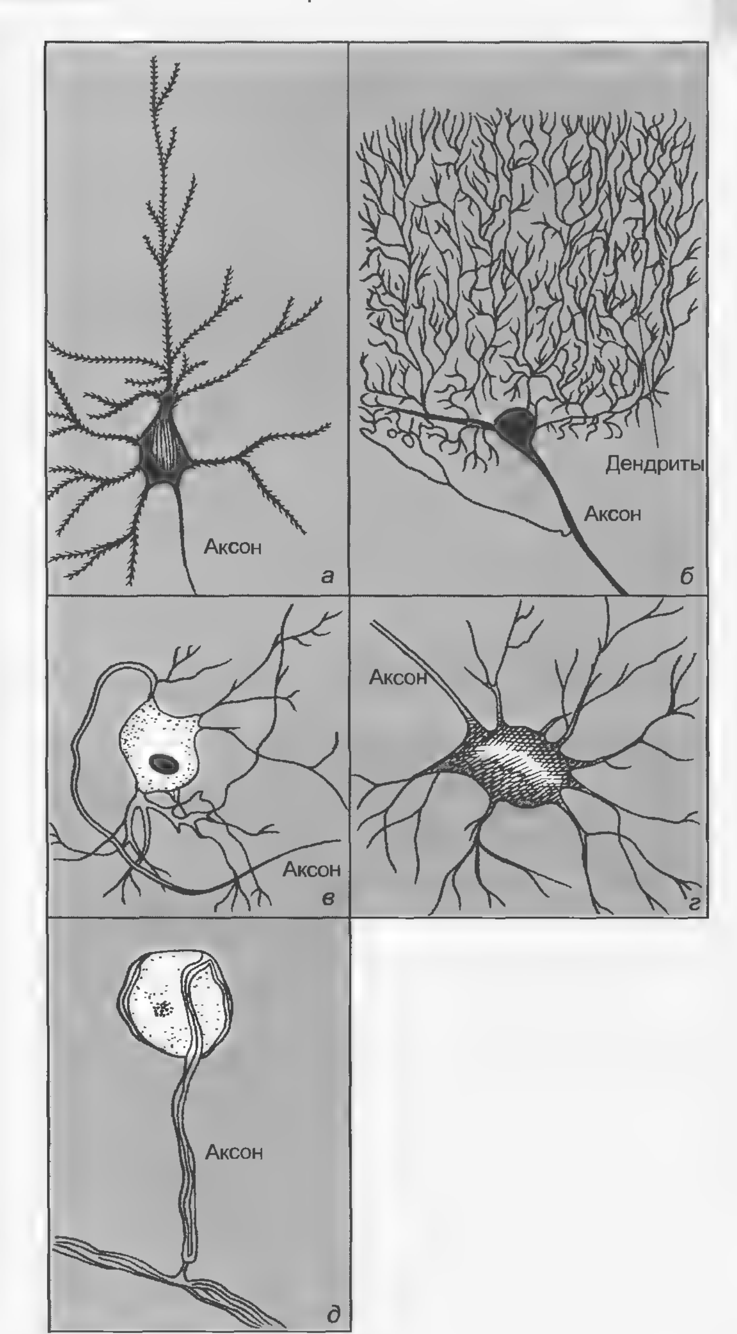


Рис. 32.9. Нейроны разнообразной формы. (*а*) Нейрон, напоминающий пирамиду. Нейроны такого типа, называемые пирамидными клетками, характерны для коры больших полушарий. Обратите внимание на отростки-шипики, усеивающие поверхность дендритов. (*б*) Клетки Пуркинье, которые названы по имени впервые описавшего их чешского нейроанатома Яна Пуркинье. Они находятся в коре мозжечка. У клетки грушевидное тело; по одну сторону от сомы располагается обильное сплетение дендритов, по другую — аксон. Тонкие ветви дендритов покрыты шипиками (на схеме не показаны). (*в*) Постганглионарный симпатический мотонейрон. (*г*) Альфа-мотонейрон спинного мозга. Этот нейрон, так же как постганглионарный симпатический мотонейрон (*в*), — мультиполярный нейрон с радиальными дендритами. (*д*) Сенсорная клетка спинального ганглия, не обладающая дендритами. Ее аксон разделяется на две ветви — центральную и периферическую. Поскольку в процессе эмбрионального развития аксон образуется в результате слияния двух отростков, эти нейроны считаются не униполярными, а псевдоуниполярными

32.4.2. Типы нейронов и нейроглии

Типы нейронов

Нейроны разного типа выполняют специфичные коммуникативные функции, что отражается на их строении (рис. 32.9). Так, **нейроны ганглиев задних корешков (спинальных ганглиев)** получают информацию не

путем синаптической передачи, а от сенсорных нервных окончаний в рецепторных органах. В соответствии с этим клеточные тела этих нейронов лишены дендритов (рис. 32.9, *д*) и не получают синаптических окончаний. Выйдя из клеточного тела, аксон такого нейрона разделяется на две ветви, одна из которых **(периферический отросток)** направляется в составе периферического нерва к сенсорному рецептору, а другая **(центральный отросток)** входит в спинной мозг (в составе **заднего корешка)** или в ствол мозга (в составе **черепного нерва)**.

Нейроны другого типа, такие как **пирамидные клетки** коры больших полушарий и **клетки Пуркинье** коры мозжечка, заняты переработкой информации (рис. 32.9, *а* и *б*). Их дендриты покрыты дендритными шипиками и характеризуются обширной поверхностью; к ним поступает огромное количество синаптических входов.

Типы нейроглии

Глиальные клетки поддерживают деятельность нейронов (рис. 32.10). В ЦНС к нейроглии относятся **астроциты** и **олигодендроциты**, а в периферической нервной системе — **шванновские клетки** и **клетки-сателлиты**. Кроме того, центральными глиальными клетками считаются клетки **микроглии** и **эпендимы**.

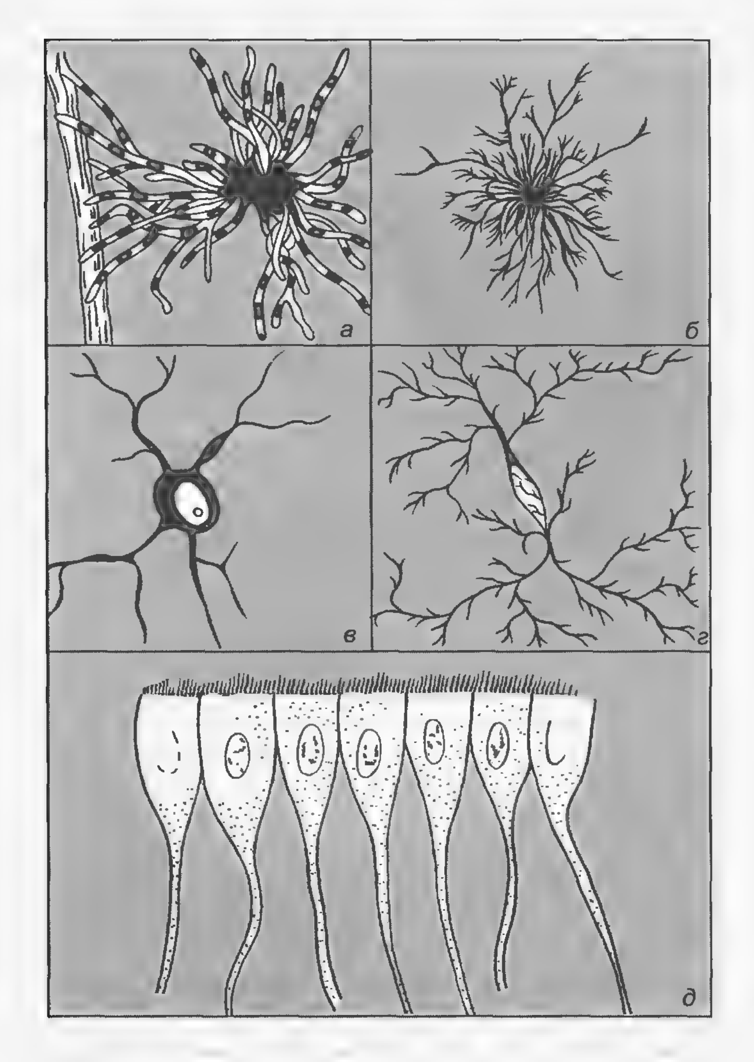


Рис. 32.10. Разные типы клеток нейроглии в ЦНС. (*а*) Фибриллярный астроцит. (*б*) Протоплазматический астроцит. Обратите внимание на астроцитарные ножки, контактирующие с капиллярами (см. *а*). (*в*) Олигодендроцит. Каждый из его отростков обеспечивает формирование одной или более межперехватных миелиновых оболочек вокруг аксонов ЦНС. (*г*) Клетки микроглии. (*д*) Клетки эпендимы

Астроциты (получившие название благодаря своей звездчатой форме) регулируют микросреду вокруг нейронов ЦНС, хотя контактируют только с частью поверхности центральных нейронов (см. рис. 32.7). Однако их отростками окружены группы синаптических окончаний, которые в результате изолированы от соседних синапсов. Особые отростки — **«ножки»** астроцитов — образуют контакты с капиллярами и соединительной тканью на поверхности ЦНС — **мягкой мозговой оболочкой** (см. рис. 32.7). Ножки ограничивают свободную диффузию веществ в ЦНС. Астроциты могут активно поглощать K^+ и нейромедиаторные вещества, затем метаболизируя их. Таким образом, они играют буферную роль, перекрывая прямой доступ для ионов и нейромедиаторов во внеклеточную среду вокруг нейронов. В цитоплазме астроцитов находятся глиальные филаменты, выполняющие в ткани ЦНС механическую опорную функцию. При повреждении отростки астроцитов, содержащие глиальные филаменты, подвергаются гипертрофии и формируют глиальный «рубец».

Другие элементы нейроглии обеспечивают электрическую изоляцию нейронных аксонов, многие из которых покрыты изолирующей **миелиновой оболочкой**. Это многослойная обертка, спирально намотанная поверх их плазматической мембраны. В ЦНС миелиновую оболочку аксонов создают мембраны клеток **олигодендроглии** (рис. 32.11, *а*). В периферической нервной системе она образована мембранами **шванновских клеток** (рис. 32.11, *б*). Немиелинизированные (безмякотные) аксоны ЦНС не имеют изолирующего покрытия.

Миелин увеличивает скорость проведения потенциалов действия благодаря тому, что ионные токи во время потенциала действия входят и выходят только в **перехватах Ранвье** (областях перерыва между соседними миелинизирующими клетками) (рис. 32.12). Таким образом, потенциал действия «перескакивает» от перехвата к перехвату — так называемое **сальтаторное проведение**.

Кроме того, в состав нейроглии входят **клетки-сателлиты**, которые инкапсулируют нейроны ганглиев спинальных и черепных нервов, регулируя микросреду вокруг этих нейронов наподобие того, как это делают астроциты. Еще один вид клеток — **микроглия**, или латентные фагоциты. В случае повреждения клеток ЦНС микроглия способствует удалению продуктов клеточного распада. В этом процессе участвуют другие клетки нейроглии, а также фагоциты, проникающие в ЦНС из кровотока. Ее ткань отделена от ЦСЖ, заполняющей желудочки мозга эпителием, который сформирован **эпендимными клетками** (см. рис. 32.7). Эпендима обеспечивает диффузию многих веществ между внеклеточным пространством мозга и ЦСЖ. Специализированные эпендимные клетки сосудистых сплетений в системе желудочков секретируют значительную долю ЦСЖ.

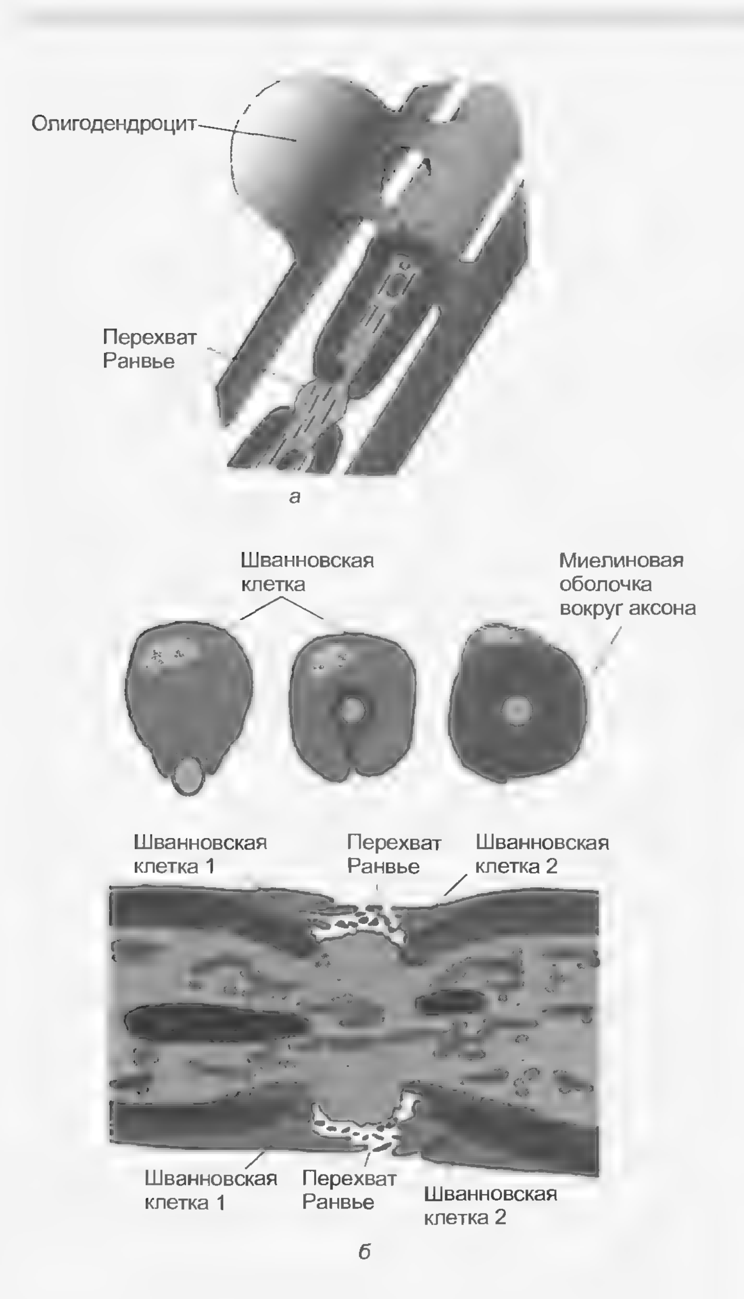


Рис. 32.11. Миелиновые оболочки аксонов. (*а*) Миелинизированные аксоны в ЦНС. От индивидуального олигодендроцита отходят несколько отростков, каждый из которых обматывается по спирали вокруг одного из аксонов, формируя его миелиновую оболочку. Часть одного аксона на схеме изображена в разрезе. Миелиновая оболочка, образованная одним олигодендроцитом, заканчивается, и начинается оболочка от другого олигодендроцита. Обнаженная часть аксона между двумя соседними оболочками называется перехватом Ранвье. Проведение электрических импульсов по аксону происходит сальтаторно: потенциал действия перескакивает от перехвата к перехвату. (*б*) Миелинизированный аксон периферической нервной системы. Шванновская клетка формирует миелиновую оболочку вокруг периферического аксона таким же образом, как и олигодендроцит вокруг центрального, но есть одно различие — каждая шванновская клетка миелинизирует только один аксон. На верхней части схемы представлены три поперечных среза аксона, отражающих последовательные стадии формирования шванновской клеткой миелиновой оболочки вокруг аксона. Нижняя часть схемы — продольный срез миелинизированного аксона. Между соседними оболочками, образованными двумя шванновскими клетками, находится перехват Ранвье (Patton H.D. et al. *Introduction to basic neurology*. Philadelphia. 1976, WB Saunders)

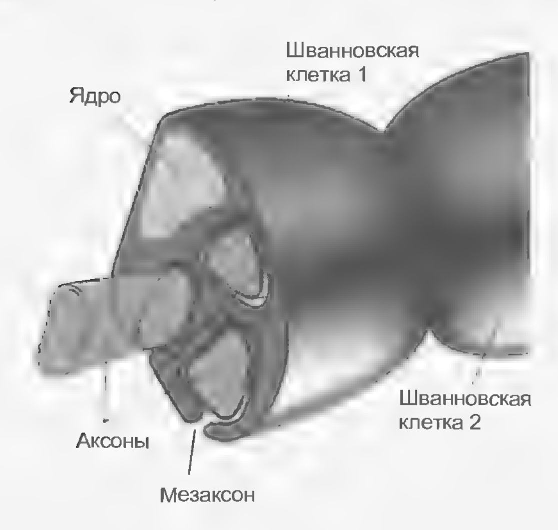


Рис. 32.12. Трехмерная схема узла Ремака. С левой стороны он разрезан поперек. На схеме изображены три немиелинизированных аксона, один из которых выступает из пучка волокон. Обратите внимание на мезаксон и ядро шванновской клетки. Справа — участок контакта двух смежных шванновских клеток

Глиальные клетки возникают из клеток-предшественников, которые присутствуют в мозге зрелого организма и сохраняют способность к делению и дифференцировке. Иногда глиальными клетками-предшественниками могут порождаться первичные опухоли мозга. По своему происхождению такого рода опухоли могут быть связаны с астроцитами (медленно растущая астроцитома и быстро прогрессирующие летальные глиобластомы) или с эпендимными клетками (эпендимома). Мозговые обололочки (meninges) в некоторых случаях дают начало длительно растущим опухолям (менингиомам), постепенно сдавливающим мозговую ткань; к аналогичному результату приводит разрастание шванновских клеток (невриномы слухового нерва). Продолжающееся деление нейронов в младенческом мозге может стать причиной возникновения нейробластомы.

Поступление к клеткам мозга питательных веществ и удаление продуктов их жизнедеятельности происходит через сосудистую систему. Хотя нервная ткань изобилует капиллярами и другими кровеносными сосудами, гематоэнцефалический барьер ограничивает диффузию многих веществ между кровью и тканью ЦНС.

32.4.3. Передача информации между нейронами

Главная функция аксонов — передавать информацию от клеточного тела и дендритов нейрона к синапсам на других нейронах или эффекторных клетках. Передача информации обычно происходит в виде последовательностей нервных импульсов.

Скорость проведения по аксону определяется тем, насколько быстро распространяется потенциал действия. Она зависит от диаметра аксона, а также от наличия миелиновой оболочки. Немиелинизированные

аксоны обычно имеют диаметр менее 1 мкм и скорость проведения ниже 2,5 м/с. Сигнал, возникший в рецепторе стопы человека и распространяющийся по немиелинизированному аксону со скоростью 1 м/с, достигает спинного мозга примерно через 1 с. У миелинизированных аксонов диаметр от 1 до 20 мкм, а скорость проведения 3—120 м/с. Мотонейрон спинного мозга, аксон которого проводит сигналы со скоростью 100 м/с, вызовет сокращение мышцы пальца стопы примерно через 10 мс.

Аксоны есть не у всех нейронов. Так, **амакриновые клетки** сетчатки — нейроны ЦНС, лишенные аксонов, передают информацию к синаптическим окончаниям с помощью внутриклеточного электрического тока без генерирования потенциалов действия. В результате возникает **местный потенциал**, который распространяется по нейрону лишь на короткое расстояние — от нескольких миллиметров до нескольких сотен микронов в зависимости от константы длины. Он отличается от потенциала действия тем, что не способен к проведению, тогда как последний может распространяться по аксонам на большие расстояния.

Сигнализация посредством местных потенциалов характерна также для сенсорных рецепторов (они производят **рецепторные потенциалы**) и для процессов коммуникации между нервными клетками, генерирующими **синаптические потенциалы**.

Кодирование

Информация, передаваемая по аксону, тем или иным способом кодируется. Совокупность нейронов, обеспечивающих определенную функцию (допустим, конкретную сенсорную модальность), представляет собой **«меченную линию»** (проекционный путь) — первый способ кодирования. Так, зрительный путь включает в себя нейроны сетчатки, латеральное коленчатое тело таламуса и зрительные области коры больших полушарий. Аксоны, проводящие зрительные сигналы, входят в состав зрительного нерва, зрительного тракта, зрительной лучистости (radiatio optica). Физиологическим стимулом для активации зрительной системы служит свет, попадающий на сетчатку. Нейроны сетчатки преобразуют эту информацию и передают сигнал далее по зрительному пути. Однако при механическом или электрическом раздражении нейронов зрительного пути тоже возникает зрительное ощущение, хотя, как правило, искаженное. Итак, нейроны зрительной системы составляют «меченную линию», при активации которой возникает зрительное ощущение.

Двигательные пути — это тоже «меченные линии» (проекционные пути). Например, при активации определенных нейронов коры больших полушарий генерируются разряды в мотонейронах мышц кисти, так что эти мышцы сокращаются. Активация нейронов других областей коры мозга вызывает движения стопы.

Второй способ кодирования обусловлен принципом упорядоченной пространственной (топологической) организации ЦНС. **Соматотопические карты** составлены определенными группами нейронов сенсорной и двигательной систем. Эти группы, во-первых, получают информацию от соответствующим образом локализованных областей поверхности тела и, во-вторых, посылают двигательные команды к определенным частям тела. В зрительной системе участки сетчатки представлены в коре мозга группами нейронов, образующими **ретинотопические карты**. В слуховой системе частотные характеристики звуков отражены в **тонотопических картах**.

Третий способ кодирования информации основан на варьировании характеристик последовательностей (серий) нервных импульсов, направляемых в результате синаптической передачи к следующей группе нейронов. При этом кодирующий механизм — временная организация разряда нервных импульсов. Возможны разные виды такого кодирования. Часто кодом служит **средняя частота разряда**: во многих сенсорных системах увеличение интенсивности стимула сопровождается повышением частоты разряда сенсорных нейронов. Кроме того, кодом могут служить **длительность разряда, разнообразное группирование импульсов в нем, продолжительность разряда залпов импульсов** и т. д.

Синаптическая передача

Нейроны сообщаются друг с другом посредством специализированных соединений, **синапсов**. Типичные синапсы — это образования, сформированные терминалями аксона одного нейрона и дендритами другого (**аксодендритные синапсы**). Но есть и другие типы: **аксосоматические**, **аксоаксональные** и **дендродендритные**. Синапс между аксоном мотонейрона и волокном скелетной мышцы называется **двигательной концевой пластинкой**, или **нервно-мышечным соединением**.

Аксональный транспорт

Мембранные и цитоплазматические компоненты, которые образуются в биосинтезирующем аппарате сомы и проксимальной части дендритов, должны распределяться по аксону (особенно важно их поступление в пресинаптические структуры синапсов), чтобы восполнить потерю элементов, подвергшихся высвобождению или инактивации. Однако многие аксоны слишком длинны, чтобы материалы могли эффективно перемещаться из сомы к синаптическим окончаниям путем простой диффузии. Эту задачу выполняет особый механизм — **аксональный транспорт**.

Существует несколько его типов. Окруженные мембранами органоиды и митохондрии транспортируются с относительно большой скоростью посредством **быстрого аксонального транспорта**. Вещества, растворенные в цитоплазме (например, белки), перемещаются с помощью **медленного аксонального транспорта**. У млекопитающих быстрый аксональный транспорт обладает скоростью 400 мм/сут, а медленный — около 1 мм/сут. Синаптические пузырьки могут передвигаться с помощью быстрого аксонального транспорта из сомы мотонейрона спинного мозга человека к нервно-мышечному соединению стопы примерно за

2,5 сут. Сравним: доставка на такое же расстояние многих растворимых белков происходит примерно за 3 г.

Для работы аксонального транспорта требуются затрата метаболической энергии и присутствие внутриклеточного Ca^{2+}. Элементы цитоскелета (точнее, микротрубочки) создают систему направляющих тяжей, вдоль которых передвигаются окруженные мембранами органоиды (рис. 32.13). Эти органоиды прикрепляются к микротрубочкам аналогично тому, как это происходит между толстыми и тонкими филаментами волокон скелетных мышц; движение органоидов вдоль микротрубочек запускается ионами Ca^{2+}.

Аксональный транспорт осуществляется в двух направлениях. Транспорт от сомы к аксональным терминалям, называемый **антероградным аксональным транспортом** (рис. 32.14, *а*), восполняет в пресинап-

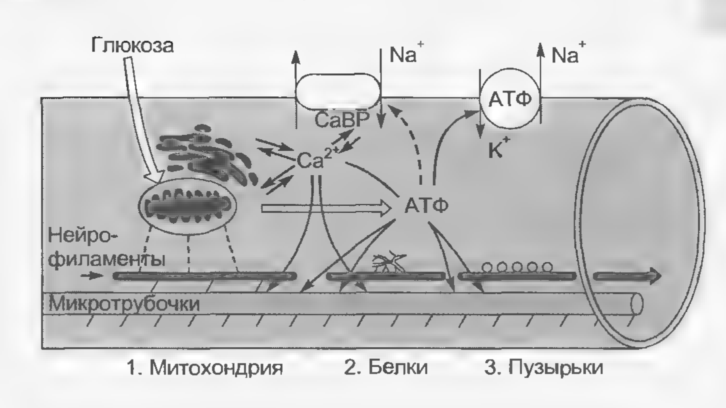


Рис. 32.13. Аксональный транспорт осуществляется путем перемещения транспортных филаментов. Необходимая для этого энергия обеспечивается за счет глюкозы. Митохондрии поставляют АТФ для работы ионных насосов, контролирующих содержание катионов в аксоплазме. Важная роль в аксональном транспорте принадлежит Ca^{2+}. Транспортные филаменты (они показаны в нижней части схемы в виде темно-красных линий) перемещаются вдоль элементов цитоскелета (микротрубочек или нейрофиламентов) с помощью поперечных мостиков. Транспортируемые компоненты прикрепляются к транспортным филаментам

Рис. 32.14. (*а*) Антероградный транспорт пептидов, его взаимоотношения с синтезом пептидов в соме клетки и их высвобождением из нервных терминалей. (*б*) Схема захвата пероксидазы хрена нервным окончанием, ее ретроградного аксонального транспорта и аккумуляции в лизосомах

тических окончаниях запас синаптических пузырьков и ферментов, ответственных за синтез нейромедиатора. Транспорт в противоположном направлении — **ретроградный аксональный** (рис. 32.14, *б*), возвращает опустошенные синаптические пузырьки в сому, где эти мембранные структуры деградируются лизосомами.

Посредством аксонального транспорта по периферическим нервам распространяются некоторые вирусы и токсины. Так, вирус, который может вызывать ветряную оспу (varicella-zoster virus), проникает в клетки спинальных ганглиев. Там он пребывает в неактивной форме иногда в течение многих лет, пока не изменится иммунный статус человека. Тогда вирус может транспортироваться по сенсорным аксонам к коже, и в дерматомах соответствующих спинальных нервов возникают болезненные высыпания — **опоясывающий лишай** (Herpes zoster). Путем аксонального транспорта также переносится **столбнячный токсин**. Бактерии Clostridium tetani могут оказаться в загрязненной ране и, если человек не был вакцинирован, попасть путем ретроградного транспорта в мотонейроны. Если токсин выйдет во внеклеточное пространство передних рогов спинного мозга, он заблокирует активность синаптических рецепторов тормозных нейромедиаторных аминокислот и станет причиной тетанических судорог.

32.5. РЕАКЦИИ НЕРВНОЙ ТКАНИ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

Повреждение нервной ткани сопровождается реакциями нейронов и нейроглии. При тяжелом повреждении клетки погибают. Поскольку нейроны являются постмитотическими клетками, они не восполняются.

32.5.1. Дегенерация

После перерезки аксона в соме нервной клетки развивается так называемая **аксональная реакция**, направленная на его восстановление путем синтеза новых структурных белков. В соме неповрежденных нейронов наблюдается интенсивное окрашивание телец Ниссля основным анилиновым красителем, который связывается с рибонуклеиновыми кислотами рибосом. Во время аксональной реакции (рис. 32.15, *б*) цистерны шероховатого эндоплазматического ретикулума увеличиваются в объеме, заполняясь продуктами синтеза белка. Происходит **хроматолиз** — дезорганизация рибосом, вследствие которой окрашивание телец Ниссля основным анилиновым красителем сильно слабеет (рис. 32.15, *в*). Тело клетки набухает и округляется, а ядро смещается к одной стороне (эксцентрическое положение). Все эти морфологические изменения — отражение цитологических процессов, сопровождающих усиленный синтеза белка.

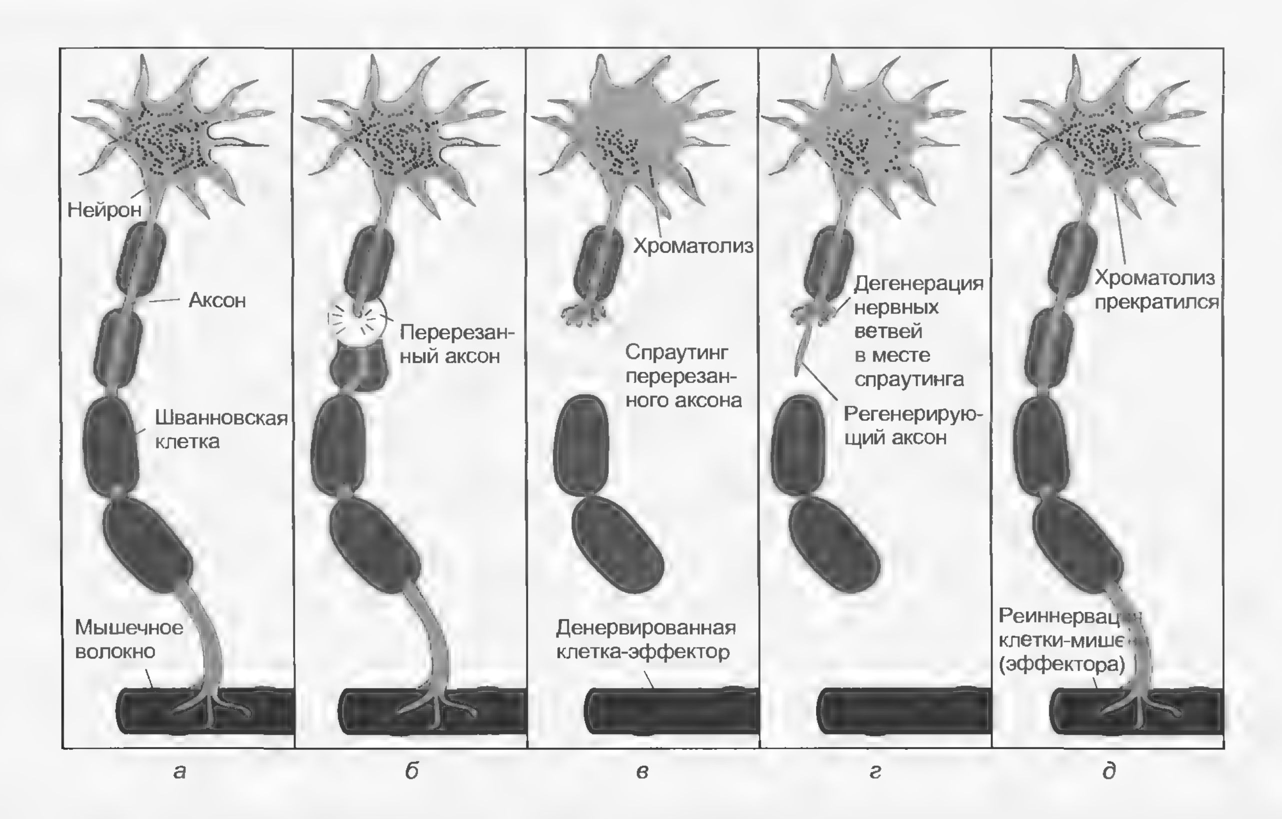


Рис. 32.15. (*а*) Нормальный аксон, иннервирующий волокно скелетной мышцы. (*б*) Двигательный аксон перерезан, и в соме мотонейрона происходит хроматолиз. (*в*) Одновременно с хроматолизом развивается спраутинг на конце центрального отрезка аксона. (*г*) Регенерация центрального отрезка аксона. Избыточные аксонные ветви, образовавшиеся в процессе спраутинга, дегенерируют (*д*) После реиннервации клетки-мишени хроматолиз прекращается

Участок аксона дистальнее места перерезки отмирает (см. рис. 32.15, *в*). В течение нескольких дней он и все синаптические окончания аксона разрушаются. Миелиновая оболочка тоже дегенерирует, и ее фрагменты захватываются фагоцитами. Однако клетки нейроглии, образующие миелин, не погибают. Эта последовательность явлений получила название **уоллеровской дегенерации**.

Если поврежденный аксон обеспечивал единственный или основной синаптический вход к нервной или к эффекторной клетке, то постсинаптическая клетка может подвергнуться дегенерации и погибнуть. Хорошо известный пример — атрофия волокон скелетной мышцы после нарушения их иннервации мотонейронами.

32.5.2. Регенерация

У многих нейронов после дегенерации поврежденного аксона может отрастать новый. На конце проксимального отрезка аксона происходит **спраутинг** (sprouting — разрастание), т.е. его интенсивное ветвление (см. рис. 32.15, *в*). В периферической нервной системе эти ветви растут вдоль исходного пути погибшего нерва, если, конечно, этот путь доступен (рис. 32.15, *г*). В период уоллеровской дегенерации шванновские клетки дистальной части нерва не только выживают, но и пролиферируют, выстраиваясь рядами там, где проходил погибший нерв. **Конусы роста** аксонов, претерпевающих спраутинг, прокладывают свои пути между рядами шванновских клеток и в конечном итоге могут реиннервировать структуры, которые исходно были мишенями нерва (рис. 32.15, *д*). Затем аксоны ремиелинизируются шванновскими клетками. Скорость регенерации ограничивается скоростью медленного аксонального транспорта, т.е. примерно 1 мм/сут.

Аксоны в ЦНС после пересечения тоже подвергаются спраутингу. Однако клетки олигодендроглии не могут наметить путь для роста их ветвей, поскольку в ЦНС каждый олигодендроцит миелинизирует много аксонов (в отличие от шванновских клеток в периферической нервной системе, каждая из которых снабжает миелином только один аксон). Кроме того, химические сигналы по-разному действуют на регенерационные процессы в ЦНС и периферической нервной системе. Дополнительное препятствие регенерации аксонов в ЦНС — глиальные рубцы, формируемые астроцитами.

Трофические факторы

На рост аксонов и поддержание синаптических связей влияют многие белки. Лучше других изучен **фактор роста нервов — NGF** (nerve growth factor). Вначале считалось, что NGF усиливает рост и поддерживает жизнедеятельность многих нейронов, происходящих из нервного гребешка, в том числе мелких клеток спинальных ганглиев и постганглионарных вегетативных нейронов. Однако сейчас известно, что к нему также чувствительны некоторые нейроны ЦНС. Обнаружены и другие факторы роста — мозговой фактор роста (brain-derived growth factor), **нейротрофин-3**, **нейротрофин-4**, **нейротрофин-5**, **цилиарный нейротрофический фактор**. Некоторые из них действуют на рост крупных клеток спинальных ганглиев и мотонейронов. Вероятно, еще будут выявлены многие факторы роста, важные для роста и жизнеобеспечения нейронов как периферической, так и центральной нервных систем. Их исследование может оказаться полезным для выяснения природы некоторых нейродегенеративных заболеваний и разработки методов их лечения.

NGF секретируется клетками-мишенями и связывается со специфическими рецепторами на нейронах, образующих синапсы на этих клетках. Связанный с рецептором NGF захватывается нейронами (т.е. подвергается эндоцитозу) и ретроградно транспортируется в сому. Там NGF может воздействовать непосредственно на ядро, изменяя образование ферментов, ответственных за синтез нейромедиаторов и рост аксонов. Различаются две формы рецепторов NGF — низкоаффинный рецептор NGF и высокоаффинный рецептор тирозинкиназы (TRK_A). Другие нейротрофические факторы связываются с теми же низкоаффинными рецепторами или с другими подтипами высокоаффинных рецепторов тирозинкиназы — TRK_B и TRK_C.

Резюме

1. Коммуникации организма с окружающей средой обеспечиваются посредством сенсорных, интегративных и двигательных компонентов нервной системы.

2. Нейрон — это функциональная единица нервной системы. Информация распространяется по нейрональным цепям посредством потенциалов действия и путем синаптической передачи между нейронами.

3. Клетки нейроглии регулируют состав микросреды вокруг нейронов и создают миелиновую оболочку, увеличивающую скорость проведения импульсов.

4. В состав периферической нервной системы входят сенсорные рецепторы, первичные афферентные нейроны, соматические мотонейроны и вегетативные мотонейроны (пре- и постганглионарные).

5. Центральная нервная система состоит из спинного и головного мозга. Головной мозг включает в себя продолговатый мозг, мост, мозжечок, средний мозг, таламус, гипоталамус, базальные ганглии и кору больших полушарий.

6. В регуляции внеклеточной жидкости в ЦНС участвуют ЦСЖ, гематоэнцефалический барьер и астроциты.

7. Цереброспинальная жидкость образуется сосудистыми сплетениями мозга. Она покидает желудочки мозга, выходя из отверстия в крыше четвертого желудочка, циркулирует в субарахноидальном (подпаутинном) пространстве и всасывается через арахноидальные ворсинки, поступая в кровоток.

8. Компоненты ЦСЖ определяются составом крови. По сравнению с кровью она обладает более низким содержанием K^+, глюкозы и белка, но более высокими — Na^+ и Cl^-; в физиологических условиях в ней нет клеток крови. Образование ЦСЖ относительно независимо от давления в желудочках и системного кровяного давления, но абсорбция крови определяется давлением ЦСЖ.

9. Основные функции нервной системы: возбудимость, различение сенсорных стимулов, переработка информации

и формирование поведения. Различные функции выполняются разными типами специализированных нейронов.

10. К клеткам нейроглии относятся: астроциты (регулируют микросреду ЦНС), олигодендроциты (формируют миелин в ЦНС), шванновские клетки (формируют миелин в периферической нервной системе), эпендимные клетки (выстилают полости желудочков) и клетки микроглии (макрофаги ЦНС).

11. Нейроны содержат: ядро и ядрышко, тельца Ниссля (шероховатый эндоплазматический ретикулум), комплекс Гольджи, митохондрии, нейфиламенты и микротрубочки. У большинства нейронов есть дендриты и аксон. На дендритах находятся синаптические контакты от других нейронов, а аксон образует синаптические контакты с другими нейронами.

12. Нейроны кодируют информацию разными способами: «меченные линии» (проекционные пути), нейронные карты, организация (паттерны) последовательностей нервных импульсов.

13. Химические вещества распределяются по аксонам посредством быстрого или медленного аксонального транспорта; в зависимости от его направления различаются антероградный и ретроградный аксональный транспорт.

14. После повреждения аксона в теле нервной клетки происходит аксональная реакция (хроматолиз) и уоллеровская дегенерация участка аксона дистальнее места повреждения. Регенерация аксонов более вероятна в периферической нервной системе, чем в ЦНС.

15. Рост и жизнедеятельность аксонов находятся под влиянием трофических факторов, в частности, фактора роста нервов.

Вопросы для повторения

1. Какие главные отделы ЦНС можно назвать, учитывая эмбриогенез? Какие структуры входят в состав каждого отдела во взрослом организме?

2. Как изменится давление ЦСЖ, если блокирован ее выход в венозную систему через арахноидальные ворсинки? Как повлияет накопление ЦСЖ на объем мозговой ткани и крови, находящейся в полости черепа?

3. Какие типы клеток находятся в ЦНС? Перечислите главные функции каждого типа клеток.

4. Какими способами кодируется информация в нейронных сетях?

5. Назовите особенности разных типов аксонального транспорта.



ГЛАВА 33 ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Центральная нервная система анализирует сенсорную информацию, получаемую от сенсорных рецепторов, локализованных в окончаниях аксонов первичных афферентных нейронов. На основе этой информации она вырабатывает двигательные команды, которые передаются: 1) по двигательным аксонам от соматических мотонейронов к волокнам скелетных мышц; 2) через вегетативные преганглионарные и постганглионарные нейроны к миокарду, гладкой мускулатуре, железам. Таким образом ЦНС ощущает и анализирует окружающую среду, чтобы обеспечить адекватное поведение.

Аксоны первичных афферентных нейронов, соматических мотонейронов и вегетативных мотонейронов входят в состав переферической нервной системы (рис. 33.1). Периферическая нервная система служит связующим звеном между ЦНС и окружающей средой. В этой главе рассматриваются сенсорные и соматические двигательные компоненты периферической нервной системы. Подробные сведения о структуре и назначении конкретных периферических нервов можно получить из общепринятых учебных пособий по анатомии. Периферические и центральные отделы вегетативной нервной системы будут обсуждаться в гл. 41.

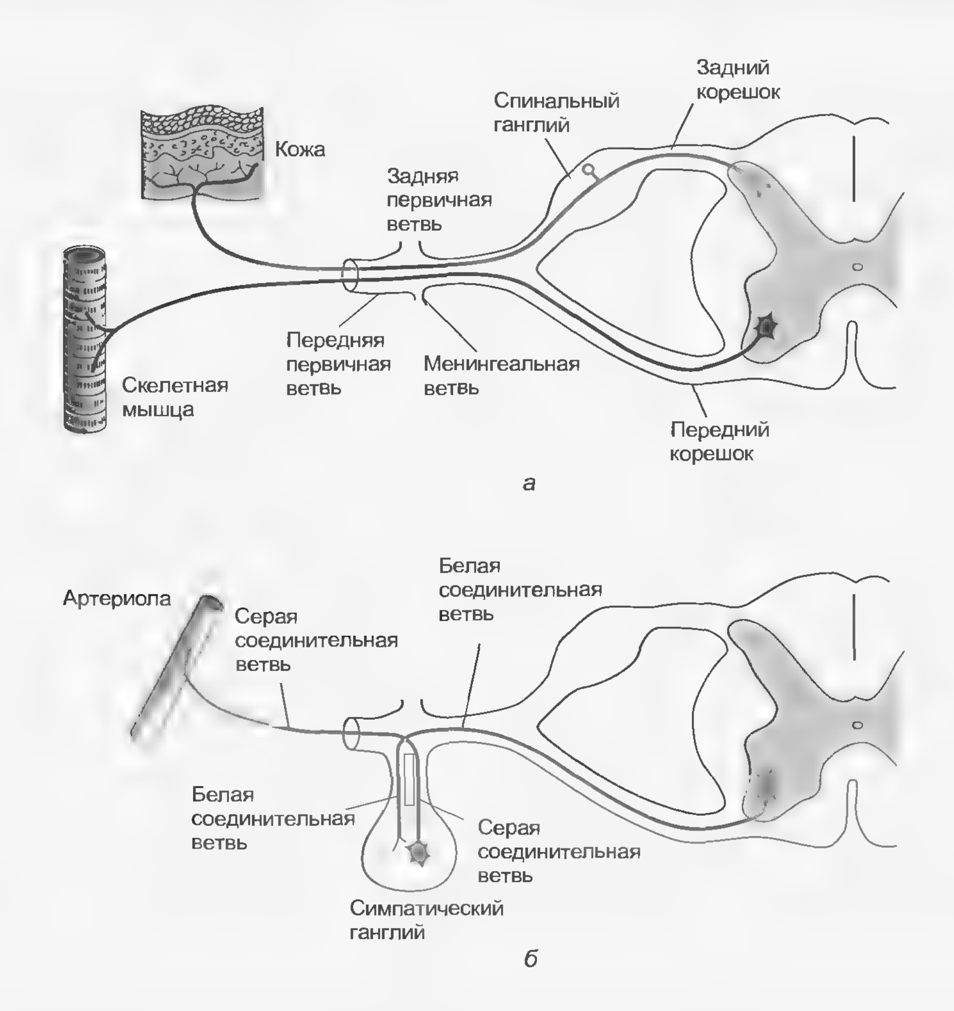


Рис. 33.1. (*а*) Схема поперечного разреза спинного мозга со спинномозговыми корешками и спинномозговым нервом. Представлен первичный афферентный нейрон; его тело находится в спинальном ганглии, а его центральный и периферический отростки направляются соответственно в серое вещество спинного мозга и к кожному сенсорному рецептору. (*б*) Симпатический преганглионарный нейрон; его тело находится в сером веществе спинного мозга, аксон покидает передний корешок и в составе белой соединительной ветви входит в симпатический ганглий. Преганглионарный аксон образует синапсы на клетке ганглия, посылающей свой отросток (постганглионарный аксон) через серые соединительные ветви в спинномозговой нерв. Показано окончание постганглионарного аксона на артериоле стенки тела

33.1. СЕНСОРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

33.1.1. Сенсорные рецепторы

Сенсорные рецепторы — это специализированные нейроны, которые действуют как преобразователи энергии окружающей среды. Некоторые из них (например, фоторецепторные клетки глаза) снабжают организм данными о внешней среде, другие (например, барорецепторы, реагирующие на изменения давления крови в артериях) сообщают сведения о внутренней среде. Эта информация, закодированная в виде последовательностей импульсов, затем передается в ЦНС первичными афферентными нейронами. Как отмечалось в гл. 32, клеточные тела первичных афферентных нейронов находятся в ганглиях задних (дорсальных) спинномозговых корешков или черепных нервов. Периферический отросток каждого первичного афферентного нейрона направляется в составе периферического нерва дистально к соответствующему сенсорному рецептору, а центральный отросток поступает в ЦНС через задний корешок либо черепной нерв (рис. 33.1, *а*).

Типы сенсорных рецепторов

Существуют разные классификации сенсорных рецепторов. Одна из них основана на том, получают ли рецепторы информацию о внешней среде организма (**экстероцепторы**), внутренней среде (**интероцепторы**) или положении тела в пространстве (**проприоцепторы**). Более подробная классификация представлена в табл. 33.1.

Преобразование (трансдукция)

Сенсорные системы организованы таким образом, что они реагируют на окружающую организм среду. Событие в среде, возбуждающее сенсорный рецептор, — это **стимул**. Информацию о стимуле рецепторы направляют в ЦНС. Эффект, вызываемый им в организме, называется **ответом**.

Ответы можно рассматривать на разных функциональных уровнях нервной системы: это рецепторные потенциалы в сенсорных клетках; последовательности (серии) потенциалов действия (импульсов) в аксонах сенсорных путей; синаптические явления в сенсорных нейронных сетях; двигательная активность, вызываемая сенсорными стимулами; наконец, поведенческие акты. Процесс, обеспечивающий адекватный ответ сенсорного рецептора на стимул, называется **сенсорным преобразованием (трансдукцией)**.

События окружающей среды, запускающие сенсорное преобразование, всегда представляют собой форму энергии — механическую, тепловую, химическую. Каждый тип сенсорного рецептора специализируется на преобразовании одной формы энергии. Некоторые организмы способны преобразовывать такие формы энергии, которые недоступны для восприятия другими организмами. Например, человек не ощущает электрические и магнитные поля, тогда как у многих рыб есть электрорецепторы, а рыбы и птицы ориентируются во время своих миграций по магнитному полю Земли.

Во всех сенсорных рецепторах преобразование начинается с вызванного стимулом изменения свойств клеточной мембраны. На рис. 33.2 показано, каким образом под действием разных стимулов изменяются свойства мембраны сенсорных нейронов, специализирован-

Таблица 33.1

Классификация сенсорных рецепторов*

Специальный вид чувствительности	Зрение, слух, вкус, обоняние, равновесие
Поверхностная чувствительность	Прикосновение, давление, дрожание, вибрация, щекотание, тепло, холод, боль, зуд
Глубокая чувствительность	Поза тела, кинестезия, глубокое давление, глубокая боль
Висцеральная чувствительность	Голод, тошнота, наполнение, висцеральная боль

* Willis W. D., Grossman R. G. *Medical neurobiology*, ed. 3. St Louis, 1981, Mosby — Year Book

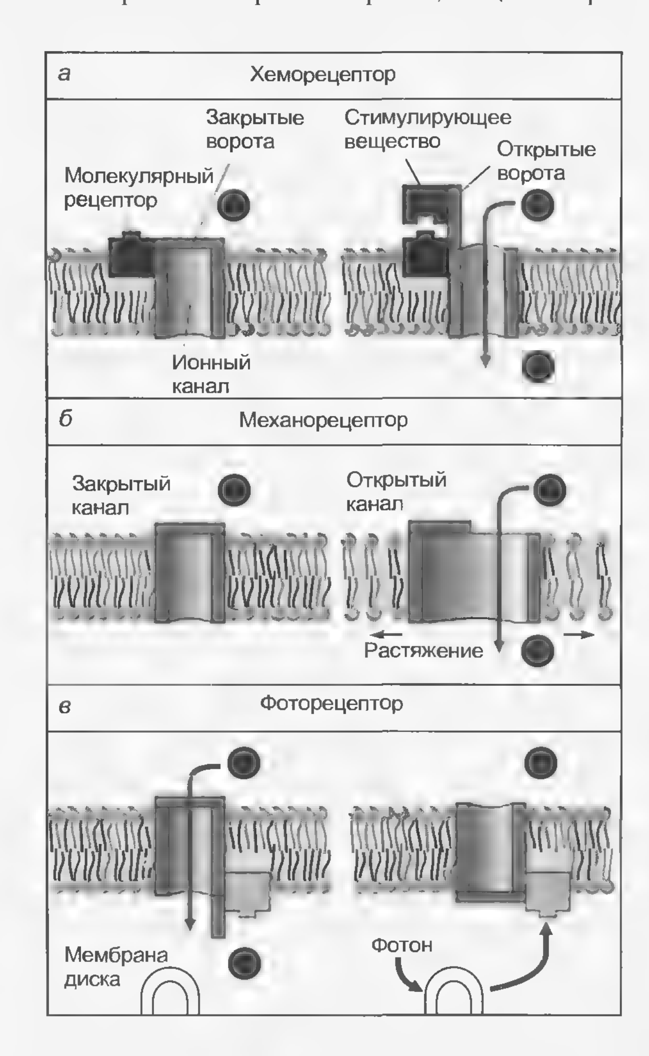


Рис. 33.2. (а—в) Концептуальные модели механизмов сенсорного преобразования в рецепторах трех типов

ных для преобразования этого вида стимулов. Например, ответ **хеморецептора** (рис. 33.2, *а*) возникает при взаимодействии молекулы стимулирующего химического вещества с **рецепторными молекулами** плазматической мембраны сенсорного нейрона. (Обратите внимание на различие понятий: *сенсорный рецептор* состоит из одной или нескольких клеток, тогда как *рецепторная молекула* — это интегральный белок клеточной мембраны.) В результате реакции между стимулирующим химическим веществом и рецепторными молекулами мембраны открываются ионные каналы, через которые в клетку входит поток ионов, обеспечивающий деполяризацию сенсорного рецептора. На рис. 33.2, *б* показано открывание ионного канала **механорецептора** в ответ на механическую силу, направленную вдоль мембраны (растяжение). На рис. 33.2, *в* представлен ионный канал **фоторецептора** — клетки, реагирующей на свет. В темноте канал находится в открытом состоянии. Когда особым пигментом мембранного диска наружного сегмента рецептора поглощается фотон света, он закрывается. Таким образом, входящий ток возникает в темноте и соответственно называется **темновым током**; при освещении глаза он прекращается. Исчезновение тока сопровождается гиперполяризацией фоторецептора.

Сенсорная трансдукция приводит, как правило, к генерированию рецепторного потенциала в периферическом окончании сенсорного афферентного нейрона (рис. 33.3). Обычно это деполяризация, обусловленная входящим ионным током; она сдвигает мембранный потенциал сенсорного рецептора к пороговому уровню запуска потенциала действия. Например, механический стимул (см. рис. 33.3) деформирует механорецепторы, вызывая в окончании аксона входящий ток ионов, которые распространяются в продольном направлении внутри аксона и выходят наружу из более проксимальных его участков. Выходящий ионный ток деполяризует мембрану, т. е. возникает рецепторный потенциал; его амплитуда может превысить пороговый уровень запуска потенциала действия. В нашем примере потенциал действия генерируется в триггерной зоне первого перехвата Ранвье афферентного волокна.

В некоторых сенсорных образованиях рецепторный потенциал, генерируемый в результате сенсорной трансдукции, представляет собой не деполяризацию, а гиперполяризацию. Например, как упоминалось выше, гиперполяризующий рецепторный потенциал характерен для фоторецепторов. О передаче информации в зрительной системе подробно рассказано в гл. 35.

Существуют сенсорные образования, в которых окончание первичного афферентного волокна само по себе не является рецептором, а контактирует с особой периферически расположенной сенсорной клеткой. Например, первичные афференты улитки внутреннего уха образуют окончания на **волосковых клетках**. В таких сенсорных образованиях трансдукция происходит более сложно. Звук вызывает в волосковых клетках улитки колебательный рецепторный потенциал (см. гл. 36). Во время каждого его колебания (осцил-

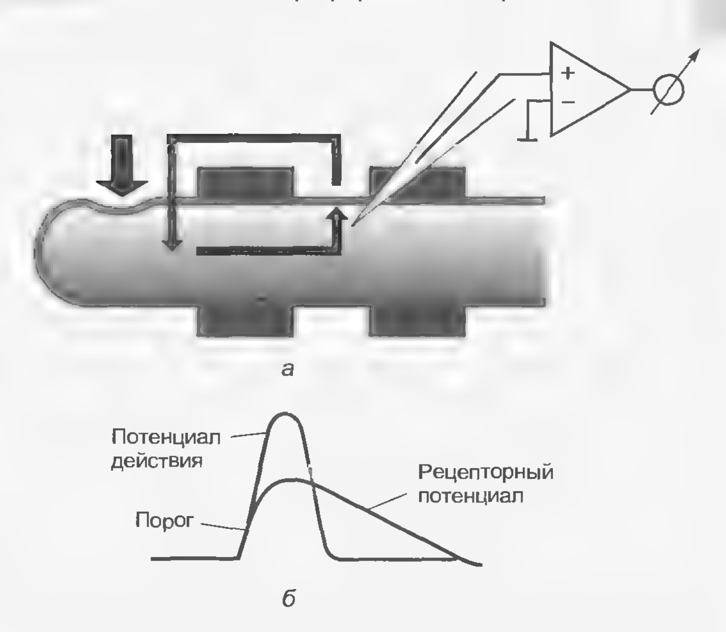


Рис. 33.3. (а) Внутриклеточная регистрация в перехвате Ранвье ионного тока, возникшего при стимуляции механорецептора в точке, указанной стрелкой. (б) Вызванные ионным током рецепторный потенциал и потенциал действия, который накладывается на рецепторный потенциал в том случае, если амплитуда последнего превышает пороговый уровень

ляции) мембрана волосковой клетки деполяризована. В результате этого из волосковой клетки высвобождается возбуждающий нейромедиатор. Он взаимодействует с мембраной окончания первичного афферента, вызывая, в свою очередь, деполяризующий **генераторный потенциал**, который сдвигает мембранный потенциал первичного афферента по направлению к пороговому уровню запуска нервного импульса.

Адаптация

Особое свойство сенсорных рецепторов — **адаптация**. Их эффективность возрастает благодаря тому, что рецепторы специализируются на передаче сенсорных сигналов только одного вида. В первичных афферентных нейронах **медленно адаптирующихся рецепторов** продолжительный стимул вызывает длинную последовательность импульсов. **Быстро адаптирующиеся рецепторы** реагируют на такой же стимул коротким ответом (от одного до нескольких импульсов). Различия в скорости адаптации обусловлены тем, что в зависимости от типа сенсорного рецептора продолжительная стимуляция сопровождается разным рецепторным потенциалом — устойчивым (тоническим) или быстро затухающим (фазическим). Иначе говоря, разные сенсорные рецепторы подвергают анализу различные параметры стимула, и это находит отражение в разной скорости адаптации. Например, если деформировать кожу по принципу ее смещения, медленно адаптирующийся рецептор даст ответ в виде последовательности импульсов с частотой, пропорциональной величине смещения кожи (рис. 33.4). В то же время быстро адаптирующиеся кожные рецепторы, которые предпочтительнее отвечают на короткие механические стимулы, отреагируют на ско-

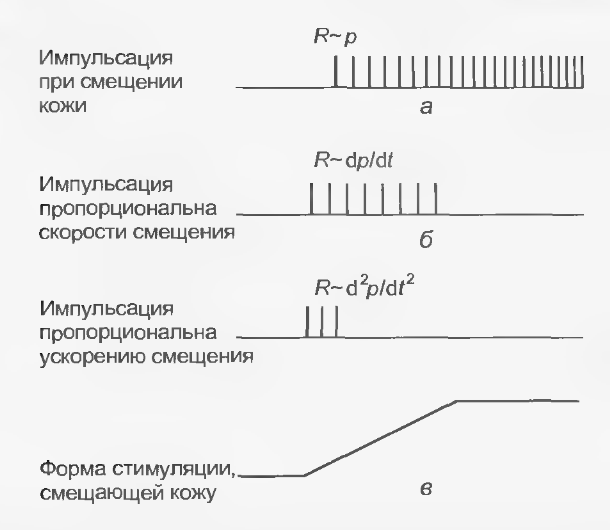


Рис. 33.4. Ответы медленно и быстро адаптирующихся механорецепторов на смещение кожи. Ответом (*R*) на линейно-возрастающий до конечного значения стимул, деформирующий кожу по принципу ее смещения (нижняя кривая), является импульсный разряд первичных афферентных волокон, снабжающих рецепторы. (*а*) *R* пропорционален величине смещения (*p*) кожи. (*б*) *R* — функция скорости смещения кожи (dp/dt, первой производной *p* по времени). (*в*) *R* — функция ускорения (d^2p/dt^2, второй производной *p* по времени). Исследуемые рецепторы быстро адаптируются, но сигнализируют о разных динамических параметрах стимула

рость или ускорение этих стимулов с большей вероятностью, чем на величину самого смещения кожи.

Рецептивные поля

Один из важнейших в сенсорной физиологии — вопрос о соотношении между локализацией стимула и тем, какой сенсорный нейрон дает на него ответ. Область тела, на стимуляцию которой сенсорный нейрон отвечает разрядом потенциалов действия, называется **рецептивным полем** этого нейрона. Например, сенсорный рецептор активируется только при надавливании на определенный маленький участок кожи. Этот участок и есть **возбуждающее рецептивное поле** данного рецептора.

Нейроны ЦНС часто активируются стимуляцией рецептивного поля, которое по площади в несколько раз больше рецептивного поля рецептора, т. е. рецептивное поле сенсорного нейрона может быть гораздо обширнее, чем рецептивное поле сенсорного рецептора. Причина заключается в том, что сенсорные нейроны ЦНС получают информацию от многих сенсорных рецепторов, каждый из которых имеет свое рецептивное поле, не полностью совпадающее с полями других рецепторов. Таким образом, рецептивное поле нейрона ЦНС — это сумма рецептивных полей сенсорных рецепторов, связанных с этим нейроном. Его локализация определяется тем, где находится аппарат сенсорного преобразования, поскольку именно он направляет сенсорному нейрону информацию о стимуле.

Рецептивные поля сенсорных рецепторов обычно бывают возбуждающими. Однако у центрального сенсорного нейрона может быть и **тормозное рецептивное поле**. Например, соматосенсорный нейрон, показанный на рис. 33.5, обладает как возбуждающим, так и тормозным рецептивными полями. Он находится в зоне SI (в первичной области) соматосенсорной коры. Его торможение опосредуется тормозными интернейронами.

Сенсорное кодирование

Сенсорные нейроны осуществляют кодирование стимулов. В процессе сенсорного преобразования должно происходить кодирование одного или нескольких параметров стимула таким образом, чтобы ЦНС могла интерпретировать это сообщение. Кодирование основано на следующих факторах: 1) тип активируемых сенсорных рецепторов; 2) характеристики рецепторных ответов на стимулы; 3) переработка информации в сенсорных путях. Кодированию могут подвергаться разные характеристики стимулов: **сенсорная модальность, локализация, порог, интенсивность, частота, продолжительность**. Другие кодируемые параметры стимулов будут обсуждаться применительно к конкретным сенсорным системам в последующих главах.

Сенсорная модальность — это категория испытываемого ощущения. Так, статическое механическое воздействие на кожу может вызвать чувство прикосновения или давления, а кратковременные механические стимулы могут восприниматься как дрожание (flutter) или вибрация. Другие кожные модальности — холод, тепло и боль. Примеры сенсорных модальностей, не имеющих отношения к коже, — зрение, слух, чувства равновесия и положения суставов, вкус, запах. В большинстве сенсорных систем кодирование модальности обеспечивается «меченными линиями» (проекционными путями) (см. гл. 32). Сенсорный канал, соответствующий «меченной линии» (проекционному пути), представляет собой ансамбль нейронов конкретной сенсорной модальности.

Еще один кодируемый параметр стимула — его **пространственная локализация**. Часто показателем местонахождения стимула является активация тех сенсорных нейронов, рецептивные поля которых подверглись раздражению (рис. 33.6, *а*). В некоторых случаях локализацию стимула можно определить по его тормозно-

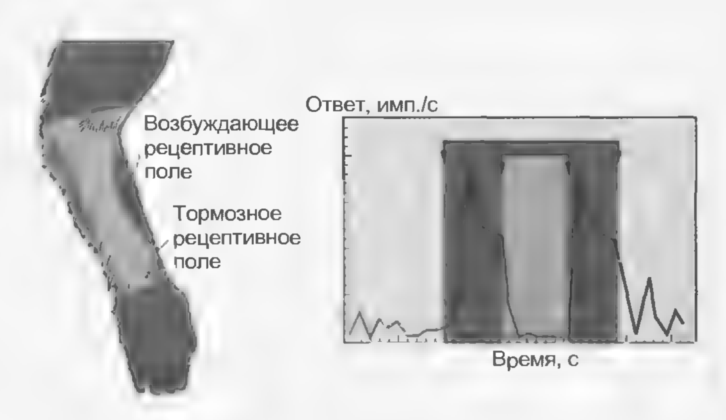


Рис. 33.5. Возбуждающее и тормозное рецептивные поля центрального соматосенсорного нейрона, находящегося в зоне SI (первичной области) соматосенсорной коры мозга. Возбуждающее рецептивное поле занимает часть поверхности предплечья и окружено тормозным рецептивным полем. График отражает ответ на возбуждающий стимул и его подавление при раздражении тормозного поля

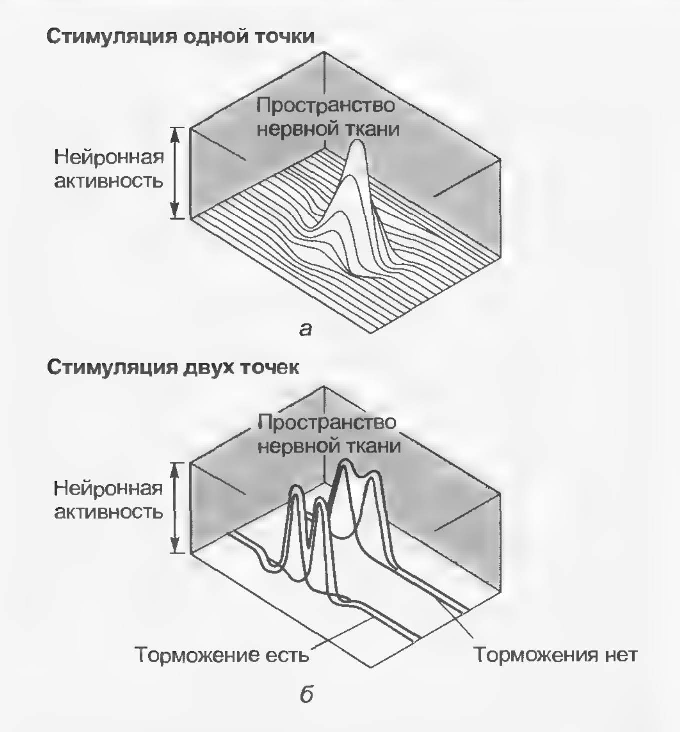


Рис. 33.6. Графическое представление активности большой популяции нейронов, распространяющейся в трехмерном пространстве нервной ткани. (а) Нейронная активность в ответ на стимуляцию одной точки кожи. Обратите внимание, что пик возбуждения окружен впадинами торможения; это обусловлено возбуждающими и тормозными полями сенсорных нейронов центральных проводящих путей. (б) Нейронная активность в ответ на стимуляцию двух соседних точек кожи. Обратите внимание, что суммарная активность (черная линия) более явно состоит из двух пиков при наличии торможения, чем в случае его отсутствия

му рецептивному полю либо контрастной границе между возбуждающим и тормозным рецептивными полями. Различение двух соседних стимулов (пространственное разрешение) может зависеть от возбуждения частично раздельных популяций нейронов, а также от тормозных взаимодействий (рис. 33.6, *б*).

Пороговый стимул — это самый слабый стимул, надежно различаемый сенсорным рецептором. Для этого он должен вызывать рецепторный потенциал такой амплитуды, которая достаточна для активации хотя бы одного первичного афферентного волокна. Более слабые стимулы могут вызвать подпороговый рецепторный потенциал; однако они не приведут к возбуждению центральных сенсорных нейронов и, следовательно, не будут восприняты.

Кроме того, количество возбужденных первичных афферентных нейронов, необходимое для сенсорного восприятия, зависит от **пространственной** и **временной суммации** в сенсорных путях. В некоторых сенсорных системах пороговая величина стимула, необходимая для его различения, должна существенно превышать порог активации самых чувствительных первичных афферентных нейронов. Следовательно, стимул, вызвавший возбуждение нескольких первичных афферентных нейронов, еще не обязательно будет воспринят. С другой стороны, если стимул воспринят, это означает, что возбуждение превысило порог хотя бы в одном первичном афферентном нейроне.

Несоответствие между порогами сенсорного рецептора и восприятия можно видеть на примере периферического кодирования боли. Рецепторы, активируемые болевыми стимулами, называются **ноцицепторами**. Они исследованы с помощью метода, называемого микронейрографией. При этом в периферический нервный ствол неанестезированного испытуемого вводится микроэлектрод. Во время регистрации электрической активности индивидуального нервного волокна иногда удается выявить рецептивное поле ноцицептора. Однако при активации ноцицептора не всегда появляется боль. Ее отсутствие можно объяснить двумя альтернативными причинами. Первая из них: переработка ноцицептивных сигналов требует пространственной суммации, поэтому боль ощущается только при условии возбуждения более чем одного ноцицептивного афферентного аксона. Другое объяснение — для переработки ноцицептивных сигналов необходима временная суммация, так что индивидуальный ноцицептор должен быть активирован более чем однократно. В действительности показано, что ощущение боли при стимуляции индивидуального ноцицептора возникает, только если в нем генерируется разряд с частотой не меньше 3 Гц, причем боль усиливается в случае активации не одного, а нескольких ноцицепторов.

Следующий кодируемый параметр — это **интенсивность** стимула. Она кодируется средней частотой разряда сенсорных нейронов. Зависимость ответа (частоты импульсов) от интенсивности стимула можно представить в виде графика. Для многих сенсорных нейронов функция «стимул – ответ» аппроксимируется экспоненциальной кривой (рис. 33.7). Уравнение имеет следующий вид:

$$\text{Ответ} = \text{константа (реальная интенсивность стимула} - \text{пороговая интенсивность стимула})^n.$$

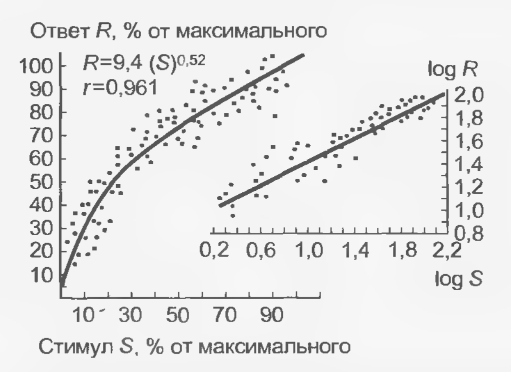


Рис. 33.7. Функция «стимул — ответ» для медленно адаптирующихся кожных механорецепторов. По оси ординат — частота импульсов (ответ; *R*), по оси абсцисс — интенсивность стимула (*S*); оба параметра — в процентах от соответствующего максимума. Левый график построен в линейной системе координат, правый — в двойной логарифмической. Функция «стимул— ответ» описывается уравнением $R = 9{,}4\ (S)^{0{,}52}$

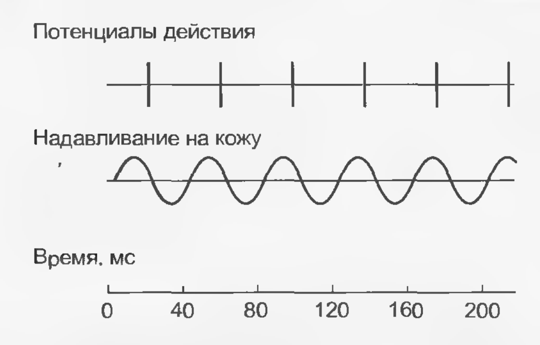


Рис. 33.8. Кодирование частоты стимулов. Потенциалы действия, генерируемые быстро адаптирующимся кожным механорецептором, совпадают с фазой синусоидального стимула. Верхняя запись — потенциалы действия, средняя — изменения стимула (надавливание на кожу)

Показатель степени *n* может быть меньше, равен или больше единицы. Многие механорецепторы характеризуются функцией «стимул — ответ» с дробным показателем степени (см. рис. 33.7). Для **терморецепторов** — детекторов изменений температуры функция «стимул — ответ» линейна ($n = 1$). Для **ноцицепторов** она может быть линейной или с положительным ускорением, т. е. показатель степени *n* больше или равен единице.

Свойственное для ноцицепторов положительное ускорение функции «стимул — ответ» помогает объяснить, почему болевое ощущение очень быстро нарастает. Графики, описывающие процесс переработки сигналов в ноцицептивных путях ЦНС, тоже характеризуются положительным ускорением.

Еще один способ кодирования интенсивности стимула — это изменение количества активированных сенсорных рецепторов. В ответ на пороговый для восприятия стимул активируются лишь один или малое число первичных афферентных нейронов соответствующего класса, тогда как сильный стимул того же типа вызовет возбуждение многих подобных рецепторов. Центральные сенсорные нейроны, получающие входы от рецепторов данного класса, активируются тем сильнее, чем больше количество первичных афферентных нейронов, в которых возникли потенциалы действия. Более мощная активность центральных сенсорных нейронов воспринимается как более сильный стимул.

При разной интенсивности стимула в активность могут включаться сенсорные рецепторы разной модальности. Например, слабое механическое раздражение кожи может активировать только механорецепторы, а сильное — еще и ноцицепторы. В таком случае ощущение, вызванное более интенсивным стимулом, будет не только более сильным, но и другой модальности.

Частота стимуляции кодируется промежутками между импульсами сенсорных нейронов. Иногда межимпульсные расстояния точно соответствуют интервалам поступления стимулов (рис. 33.8), а в других случаях нейрон генерирует потенциалы действия с периодами, кратными промежуткам между стимулами.

Длительность стимула у медленно адаптирующихся сенсорных нейронов кодируется продолжительностью высокочастотного участка разряда. У быстро адаптирующихся рецепторов начало и конец стимуляции могут быть отмечены коротким залпом импульсов.

33.1.2. Первичные афферентные нейроны

Периферические отростки первичных афферентных нейронов, идущие к сенсорным рецепторам разного типа, обладают разными скоростями проведения. Так, некоторые мышечные рецепторы снабжаются самыми толстыми миелинизированными аксонами перифери-

Таблица 33.2

Характеристика первичных афферентных волокон сенсорных рецепторов разного типа*

Тип	Группа	Подгруппа	Диаметр, мкм	Скорость проведения, м/с	Иннервируемая ткань	Функциональное назначение
A	I	Ia	12 – 20	72 – 120	Мышцы	Афференты от первичных окончаний мышечных веретен
A	I	Iб	—	—	То же	Афференты от сухожильных органов Гольджи
A	II	—	6 – 12	36 – 72	—«—	Афференты от вторичных окончаний мышечных веретен
A	β				Кожа	Афференты от телец Пачини, тактильных рецепторов
A	III		1 – 6	6 – 36	Мышцы	Афференты от рецепторов давления-боли
A	Δ				Кожа	Афференты от тактильных, термических, болевых рецепторов
C	IV		<1	0,5 – 2	Мышцы	Афференты от болевых рецепторов
C	Задние корешки				Кожа	Афференты от тактильных, болевых и термических рецепторов

* Willis W. D., Grossman R. G. Medical neurobiology, ed. 3. St Louis, 1981, Mosby – Year Book.

ческой нервной системы — афферентными волокнами **группы I**. Другие иннервируются миелинизированными аксонами среднего **(группа II)** или малого диаметра **(группа III)** либо немиелинизированными аксонами **(группа IV)**. Наиболее крупные миелинизированные аксоны кожных рецепторов сравнимы по размерам с мышечными афферентными волокнами среднего диаметра. Иногда эти волокна называются волокнами группы II, но чаще — афферентными волокнами группы Aβ. Тонкие миелинизированные и немиелинизированные кожные афферентные волокна классифицируются как волокна **Aδ** и волокна **C** соответственно.

В табл. 33.2 приведены характеристики периферических аксонов первичных афферентных нейронов, связанных с сенсорными рецепторами мышц и кожи. Для аксонов разного размера, иннервирующих рецепторы суставов, применяются те же классификационные обозначения, что и для аксонов мышечных рецепторов, а для аксонов висцеральных рецепторов — те же обозначения, что и для аксонов кожных рецепторов.

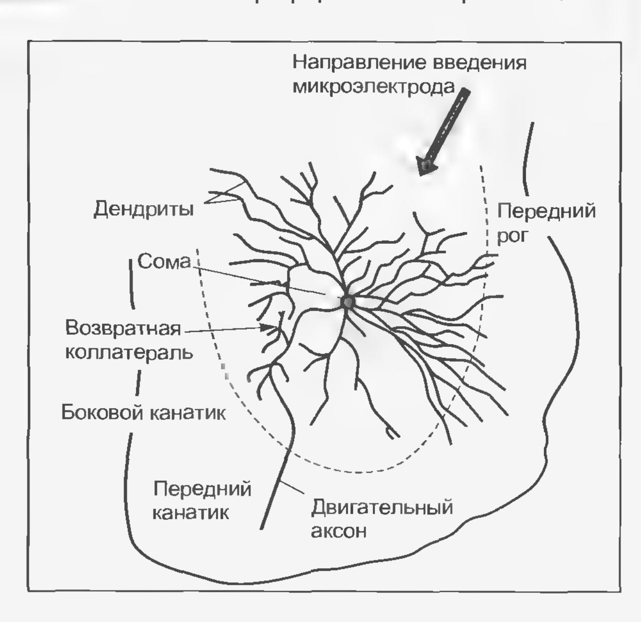


Рис. 33.9. α-Мотонейрон после внутриклеточной инъекции пероксидазы хрена. Маленькой стрелкой показана возвратная коллатераль аксона мотонейрона, большой — направление введения микроэлектрода

33.2. СОМАТИЧЕСКИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Тело движется благодаря сокращениям скелетных мышц. Волокна скелетных мышц иннервируются крупными нейронами переднего рога спинного мозга или ядер черепных нервов; они называются **α-мотонейронами**. Это мультиполярные нейроны диаметром до 70 мкм (рис. 33.9). Обычно у них по 7–11 дендритов, длина каждого из которых может превышать 1 мм. Дендриты ориентированы радиально в рострокаудальной либо в поперечной плоскости.

Аксоны α-мотонейронов покидают спинной мозг в составе передних корешков. При этом от аксона могут ответвляться одна или несколько возвратных коллатералей, образующих синапсы на **клетках Реншоу** (см. гл. 38) — тормозных интернейронах переднего рога, названных по имени их первооткрывателя. Двигательные аксоны идут в составе периферических нервов к соответствующим скелетным мышцам и оканчиваются на мышечных волокнах, образуя **нервно-мышечные соединения**, или **двигательные концевые пластинки**.

Каждая скелетная мышца иннервируется группой α-мотонейронов **двигательного ядра** (рис. 33.10, *а*). Дви-

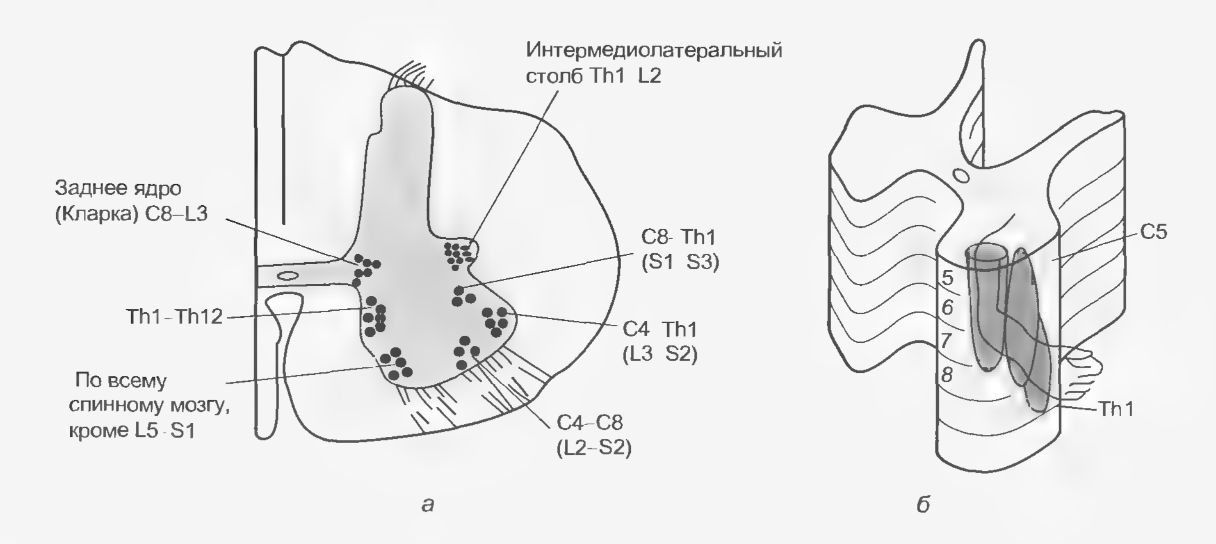


Рис. 33.10. Схема топографической организации мотонейронов и иннервируемых ими мышц. (а) Поперечный срез спинного мозга. Показано расположение различных клеточных столбов и их вертикальная протяженность. (*б*) Три вертикальные столба мотонейронов (окрашены) на уровне шейного отдела и иннервируемые ими участки верхней конечности. Следует учесть, что проксимальные мышцы руки иннервируются мотонейронами, расположенными вентромедиально, а дистальные мышцы — мотонейронами, находящимися дорсолатерально (Brodal A. *Neurologocal anatomy*. Ed. 3, New York, 1981, Oxford University Press)

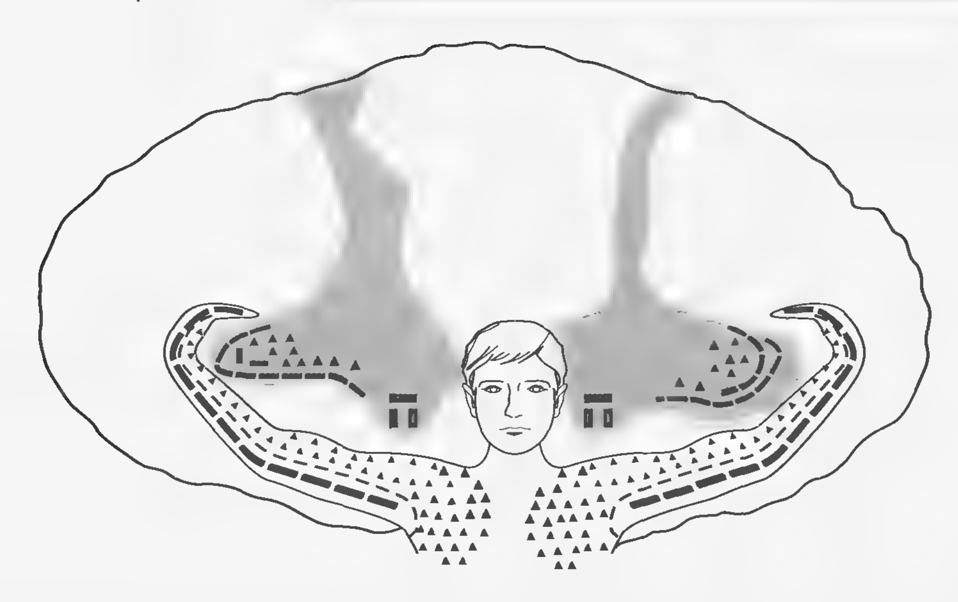


Рис. 33.11. Соматотопическая организация мотонейронов спинного мозга. Мотонейроны осевой мускулатуры тела находятся в медиальной части переднего рога. В латеральной части двигательного ядра локализованы мотонейроны более проксимальных мышц, обозначенные более крупными символами. Мотонейроны мышц-разгибателей указаны прямоугольниками, а мотонейроны мышц-сгибателей — треугольниками

гательное ядро переднего рога — это группа мотонейронов, располагающихся в нескольких сегментах спинного мозга (рис. 33.10, *б*). Двигательные ядра, снабжающие разнообразные мышцы тела, организованы в переднем роге соматотопически (рис. 33.11). Мотонейроны, иннервирующие осевую мускулатуру тела, находятся в медиальной части переднего рога шейного и пояснично-крестцового утолщений, а также в наиболее вентральной части переднего рога верхних шейных, грудных и верхних поясничных сегментов спинного мозга. Двигательные ядра латеральной части переднего рога шейного и пояснично-крестцового утолщений посылают нервы к мышцам конечностей. При этом более дистальные мышцы получают иннервацию от двигательных ядер дорсолатеральной части переднего рога, тогда как проксимальные мышцы — от ядер вентролатеральной части. Группа мотонейронов, иннервирующих определенную мышцу, называется ее **мотонейронным пулом**.

Индивидуальное волокно скелетной мышцы млекопитающих снабжается аксоном только одного α-мотонейрона. В то же время, каждый α-мотонейрон может иннервировать разное число волокон скелетной мышцы в зависимости от характера ее регуляции. У мышц с тонкой регуляцией, например глазных, один α-мотонейрон иннервирует лишь несколько волокон, тогда как в проксимальных мышцах конечностей, например четырехглавой мышце бедра, может снабжать тысячи волокон.

Двигательная единица *состоит из α-мотонейрона, его двигательного аксона и всех иннервируемых им скелетных мышечных волокон*. Следовательно, ее можно рассматривать как основной элемент двигательного акта. В нормальной физиологической ситуации разряд α-мотонейрона сопровождается сокращением всех мышечных волокон двигательной единицы. Каждый α-мотонейрон может участвовать во многих рефлексах и произвольных движениях. Решение о том, произойдет ли сокращение конкретных мышечных волокон в результате синаптического входа от того или иного источника, формируется именно на его уровне (у млекопитающих); поэтому мотонейрон получил название **общий конечный путь**.

Существуют мотонейроны другого типа — **γ-мотонейроны**. Они меньше по размеру, диаметр их сомы примерно 35 мкм. Их дендриты менее ветвисты и ориентированы преимущественно в поперечной плоскости. γ-Мотонейроны, проецирующиеся к конкретной мышце, расположены в том же двигательном ядре, что и α-мотонейроны. Их аксоны не поступают к обычным скелетным мышечным волокнам, а образуют синапсы на специализированных поперечнополосатых волокнах —

Таблица 33.3

Характеристика аксонов соматических мотонейронов*

Тип	Группа	Подгруппа	Диаметр, мкм	Скорость проведения, м/с	Иннервируемая ткань	Функция
А	α	–	12 – 20	72 – 120	Мышцы	Двигательная иннервация экстрафузальных скелетных мышечных волокон
А	γ		2 – 8	12 – 48	Мышцы	Двигательная иннервация интрафузальных мышечных волокон

* Willis W.D., Grossman R.G. *Medical neurobiology*, ed. 3. St Louis, 1981, Mosby – Year Book.

интрафузальных мышечных волокнах, составляющих мышечные верстена (см. гл. 38).

Размеры аксонов соматических мотонейронов и скорость проведения по аксонам представлены в табл. 33.3.

Скелетные мышечные волокна одной двигательной единицы называются **мышечной единицей**. Все волокна каждой мышечной единицы принадлежат к одному и тому же гистохимическому типу: I, IIB или IIA. В табл. 33.4 приведены сократительные характеристики волокон этих типов. Двигательные единицы, сокращающиеся медленно и устойчивые к утомлению, классифицируются как медленные (**S** -- slow) и состоят из волокон I типа. Мышечные единицы группы S снабжаются энергией за счет окислительного метаболизма, у них соотносительно слабые сокращения (рис. 33.12). Двигательные единицы с быстрыми, фазическими одиночными сокращениями делятся на две группы: **быстрые утомляемые** (**FF** — fast fatigable) и **быстрые устойчивые к утомлению** (**FR** — fast fatigue resistant). Группа FF включает мышечные единицы из волокон типа IIB, характеризуются гликолитическим энергетическим метаболизмом и сильными сокращениями, но легко утомляются. Группа FR включает мышечные единицы из волокон типа IIA с окислительным метаболиз-

Таблица 33.4

Сократительные характеристики мышечных волокон*

Тип волокон	Скорость сокращения	Сила сокращения	Утомляемость	Тип двигательных единиц
I	Медленная	Слабые	Устойчивые к утомлению	S
IIB	Быстрая	Сильные	Утомляемые	FF
IIA	Быстрая	Промежуточные	Устойчивые к утомлению	FR

* Berne R. M., Levy M. N., eds. *Principles of physiology*, ed. 2. St Louis, 1996, Mosby – Year Book.

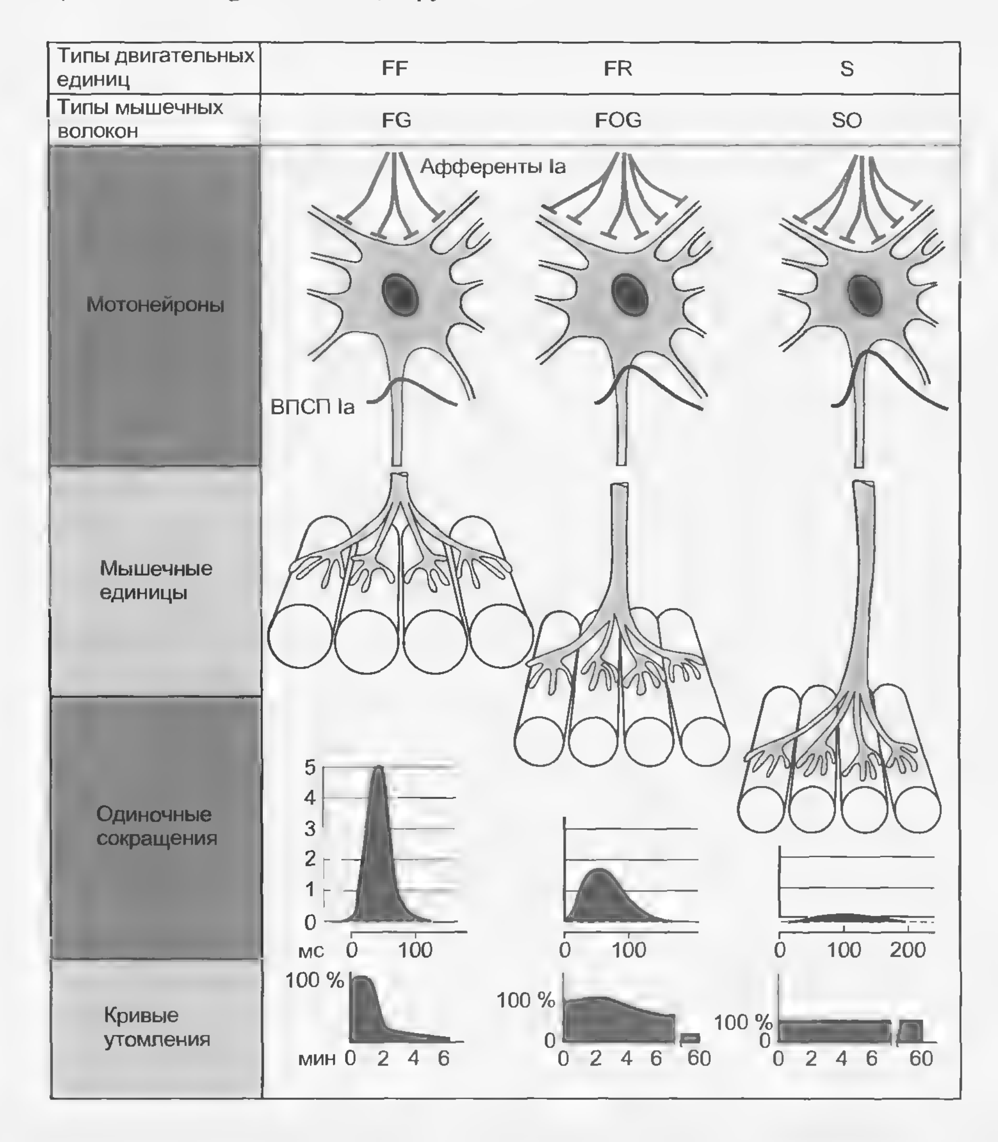


Рис. 33.12. Характеристики двигательных единиц в смешанной мышце (медиальная головка икроножной мышцы кошки). Обратите внимание на относительные амплитуды моносинаптических ВПСП, вызываемых в мотонейронах импульсами от афферентных волокон группы Ia. Тип двигательных единиц: FF — быстрые утомляемые, FR — быстрые устойчивые к утомлению, S — медленные. Тип и гистохимический профиль мышечных волокон: FG — быстрые гликолитические, FOG — быстрые оксидативно-гликолитические, SO — медленные оксидативные

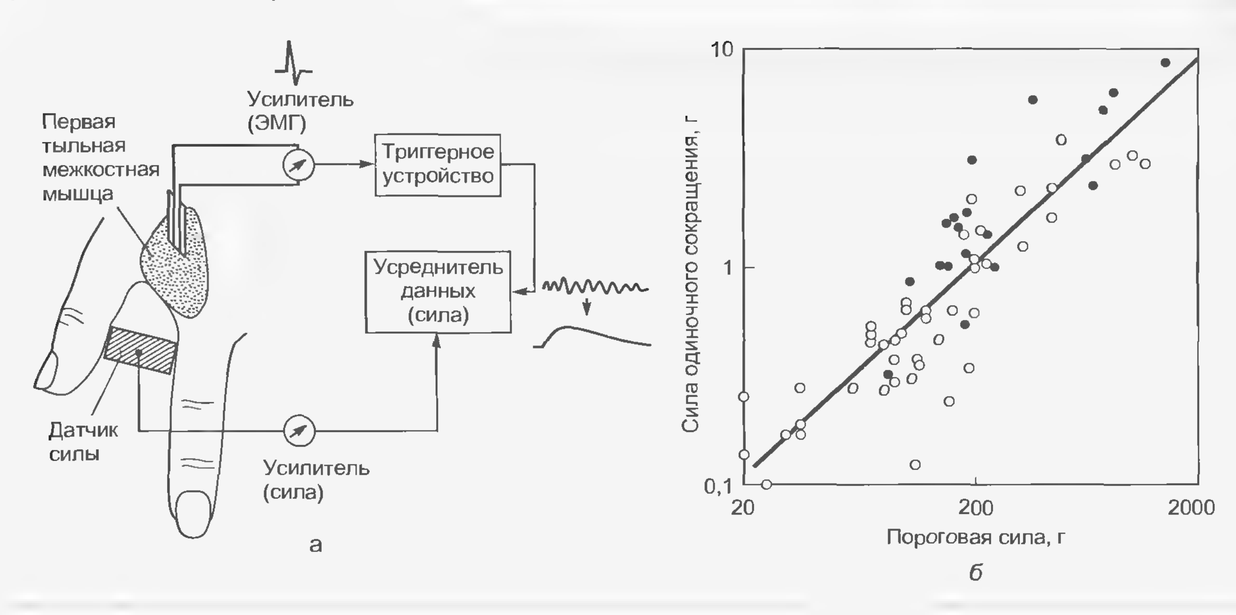


Рис. 33.13. Соотношение между порогом вовлечения двигательной единицы и развиваемой ею силой при регистрации произвольных сокращений первой тыльной межкостной мышцы кисти человека. (а) Схема экспериментальной установки для регистрации силы индивидуальной двигательной единицы во время произвольного сокращения. Потенциал действия двигательной единицы служит триггером для усреднителя величины мышечной силы. (*б*) Слабые двигательные единицы вовлекаются раньше, чем сильные (из Milner-Brown H.S., Stein R.B., Yemm R. *J. Physiol.* (Lond.), 230:359, 1973)

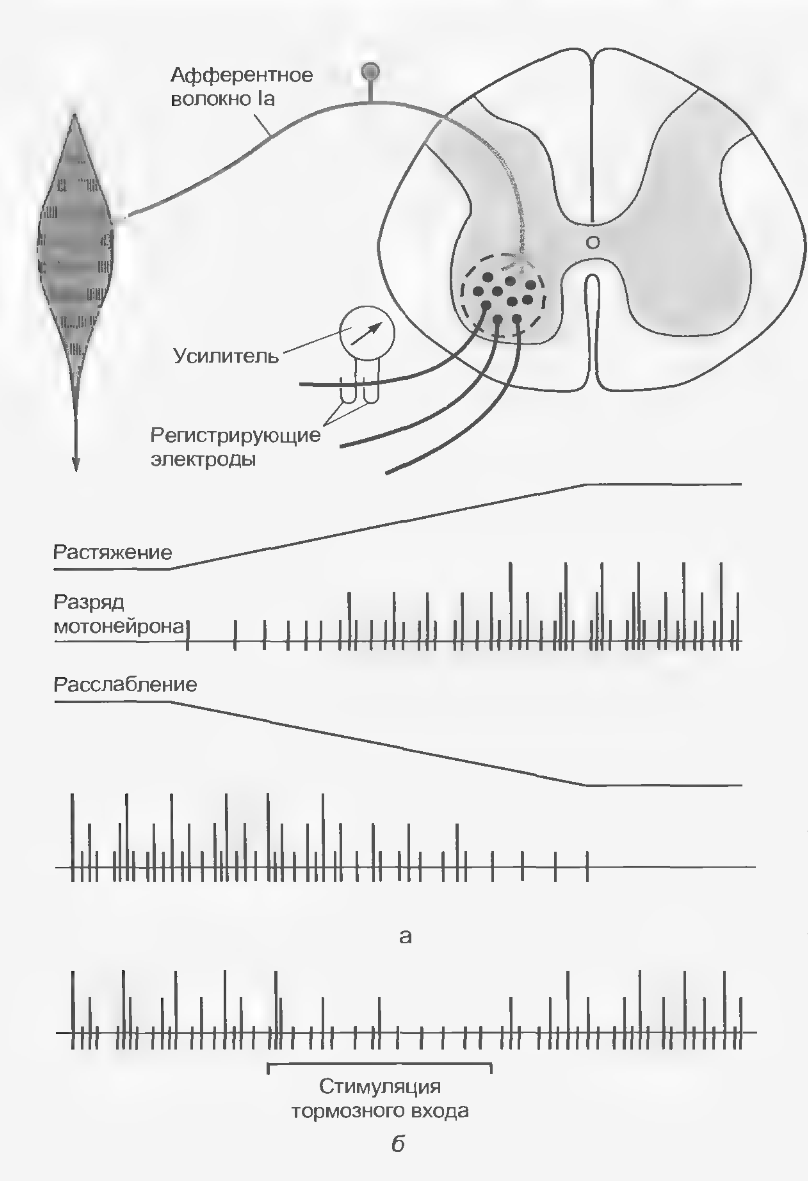


Рис. 33.14. Принцип размерности при вовлечении мотонейронов. Схема вверху: афферентное волокно Ia от мышечного веретена; регистрирующие электроды расположены на филаменте, выпрепарованном из нерва гомонимного мотонейрона. (а) Возбуждение мотонейронов. При растяжении мышцы усиливается активность афферентных волокон Ia и вовлекаются мотонейроны, причем сначала мелкие. По мере усиливающегося растяжения последовательно вовлекаются все более крупные мотонейроны. При расслаблении растянутой мышцы первыми прекращают свою активность крупные мотонейроны, а последними — самые мелкие. (*б*) Торможение мотонейронов. При стимуляции тормозного входа к группе мотонейронов сначала прекращается разряд крупных мотонейронов, а затем — все более мелких (Eyzaguirre C., Fidone S.J. *Physiology of the nervous system: an introductory text*, ed. 2. Chicago, 1975, Mosby — Year Book)

мом и высокой устойчивостью к утомлению; сила их сокращений оценивается как промежуточная.

В клинической практике активность двигательных единиц исследуется методом **электромиографии**. С помощью введенного в мышцу электрода регистрируются суммарные потенциалы действия волокон мышечной единицы (рис. 33.13). Если спонтанная активность отсутствует, пациента просят произвольно напрягать мышцу, чтобы увеличить активность двигательных единиц. По мере того как возрастает сила произвольного сокращения, вовлекается все большее количество двигательных единиц. При этом на силу сокращения влияет частота импульсов α-мотонейронов.

Электромиография применяется в разных целях. Например, можно определить скорость проведения импульса по двигательным аксонам. Для этого измеряется разность между латентными периодами потенциалов двигательной единицы, зарегистрированных при раздражении периферического нерва, в двух точках, расстояние между которыми известно. Другая задача заключается в том, чтобы выявить в денервированной мышце **потенциалы фибрилляции** — спонтанные потенциалы действия, возникающие в индивидуальных мышечных волокнах. От **потенциалов двигательной единицы** они отличаются меньшей амплитудой и длительностью. Потенциалы двигательной единицы соответствуют электрической активности мышечных волокон, принадлежащих этой единице.

Как в случае произвольного усилия, так и при рефлекторных движениях (см. гл. 38) в активность в первую очередь вступают наиболее тонкие аксоны (рис. 33.14). Их двигательные единицы генерируют очень слабые сокращения, что позволяет организму тонко регулировать начальную фазу сокращения мышцы. По мере вовлечения двигательных единиц постепенно включаются α-мотонейроны с аксонами все большего диаметра и мышечное напряжение нарастает. Очередность вовлечения двигательных единиц, соответствующая порядку увеличения диаметра их аксона, интерпретируется как **принцип размерности**. Такая закономерность обусловлена тем, что мелкие α-мотонейроны активируются при большей амплитуде возбуждающих постсинаптических потенциалов, чем крупные (см. рис. 33.12).

Резюме

1. В состав периферической нервной системы входят аксоны первичных афферентных нейронов, соматических мотонейронов и вегетативных (автономных) пре- и постганглионарных нейронов.

2. Клеточные тела первичных афферентных нейронов находятся в ганглиях задних корешков спинальных или черепных нервов.

3. Сенсорные рецепторы делятся на три группы: экстерорецепторы, интероцепторы и проприоцепторы. Стимулы - это события окружающей среды, которые вызывают возбуждение сенсорных органов; результат воздействия стимула называется ответом; для восприятия стимула необходимо сенсорное преобразование (трансдукция).

4. Механизмы сенсорного преобразования неодинаковы в разных сенсорных рецепторах. В его результате генерируется рецепторный потенциал.

5. Сенсорные рецепторы подразделяются на медленно и быстро адаптирующиеся.

6. Рецептивное поле — это область тела, стимуляция которой сопровождается ответом сенсорных нейронов.

7. Сенсорные рецепторы осуществляют кодирование модальности, положения в пространстве (локализации), порога стимулов, их интенсивности, частоты и длительности.

8. Первичные афферентные аксоны классифицируются в соответствии с их размерами и типом их рецепторного органа.

9. α-Мотонейроны обеспечивают иннервацию волокон скелетных мышц. Двигательная единица состоит из α-мотонейрона, его аксона и иннервируемой им группы мышечных волокон.

10. γ-Мотонейроны меньшего размера по сравнению с α-мотонейронами и обеспечивают иннервацию интрафузальных волокон мышечных веретен.

11. Мышечные волокна двигательной единицы составляют мышечную единицу. Все ее волокна относятся к одинаковому гистохимическому типу (медленные, быстрые утомляемые и быстрые устойчивые к утомлению).

12. Активность двигательных единиц исследуется с помощью электромиографии.

13. Двигательные единицы вовлекаются в произвольную или рефлекторную активность в определенном порядке: сначала включаются двигательные единицы, иннервированные более тонкими аксонами и генерирующие меньшую силу (принцип размерности).

Вопросы для повторения

1. Дайте определение рецептивного поля.

2. Опишите некоторые механизмы, посредством которых сенсорные рецепторы кодируют различные параметры стимула.

3. Что такое двигательная единица? Назовите некоторые ее характеристики.

4. Что такое принцип размерности, каков его функциональный смысл?



ГЛАВА 34. СОМАТОСЕНСОРНАЯ СИСТЕМА

В примитивно организованном головном мозге главная роль в процессах переработки сенсорной информации принадлежит подкорковым и экстраталамическим сенсорным структурам. Соответствующие им отделы выполняют важные функции и в развитом головном мозге современных млекопитающих, хотя в обработке сенсорной информации резко возрастает роль коры больших полушарий и таламуса. Например, ретикулярная формация ствола мозга составляет одну из главных интегративных сенсомоторных систем у немлекопитающих позвоночных. У млекопитающих она тоже участвует в переработке сенсорных сигналов и вносит вклад в механизмы «реакции пробуждения» (arousal), избирательного внимания и регуляции движений. Другой пример — крыша среднего мозга (тектум), важнейшая структура зрительной системы немлекопитающих позвоночных. У млекопитающих тектум по-прежнему важен для зрения, однако также большую роль играет и высокоразвитая зрительная кора.

Эта и последующие главы посвящены сенсорным системам млекопитающих. В первую очередь рассматриваются относительно новые в эволюционном отношении компоненты сенсорных систем, зависящие от таламокортикальных взаимодействий. Однако по ходу изложения обсуждаются и более примитивные компоненты.

34.1. СЕНСОРНЫЕ ПРОВОДЯЩИЕ ПУТИ

Сенсорный проводящий путь – последовательность связанных друг с другом элементов: первичных, вторичных, третичных и высших сенсорных нейронов (рис. 34.1). В передачу сенсорной информации одинаковой модальности часто вовлечено несколько параллельных сенсорных путей.

Нейроны первого порядка в сенсорном пути – это **первичные афферентные нейроны**. Периферические окончания их аксонов являются сенсорными рецепторами (или получают вход от добавочной сенсорной клетки, примером которой может служить волосковая клетка улитки внутреннего уха). Таким образом, первичные нейроны реагируют на стимул, преобразуют его энергию, а затем направляют перекодированную информацию в ЦНС. Сома первичного афферентного нейрона обычно располагается в ганглии заднего спинномозгового корешка или черепного нерва.

Нейроны второго порядка находятся, как правило, в спинном мозгу или в стволе мозга. Они получают сигналы от нейронов первого порядка (обычно от нескольких или даже многих) и передают информацию в таламус. В этом существенную роль играют переработка сигналов в локальных нейронных сетях и биофизические процессы в мембране этих нейронов. Аксоны нейронов второго порядка восходят к таламусу, переходя, как правило, на другую сторону мозга. Следовательно, сенсорная информация от одной половины тела поступает к противоположной (контралатеральной) части таламуса.

Нейроны третьего порядка находятся в каком-либо из сенсорных ядер таламуса. Информация, получаемая ими от нейронов второго порядка, перерабатывается по такому же принципу, как в последних, и направляется в кору больших полушарий.

Нейроны четвертого порядка соответствующей области сенсорной коры и **высшие нейроны** в той же и других ее областях производят дальнейшую переработку информации. И наконец, в одном из участков коры (пока не установленном) формируется **восприятие** — осознанное представление о стимуле.

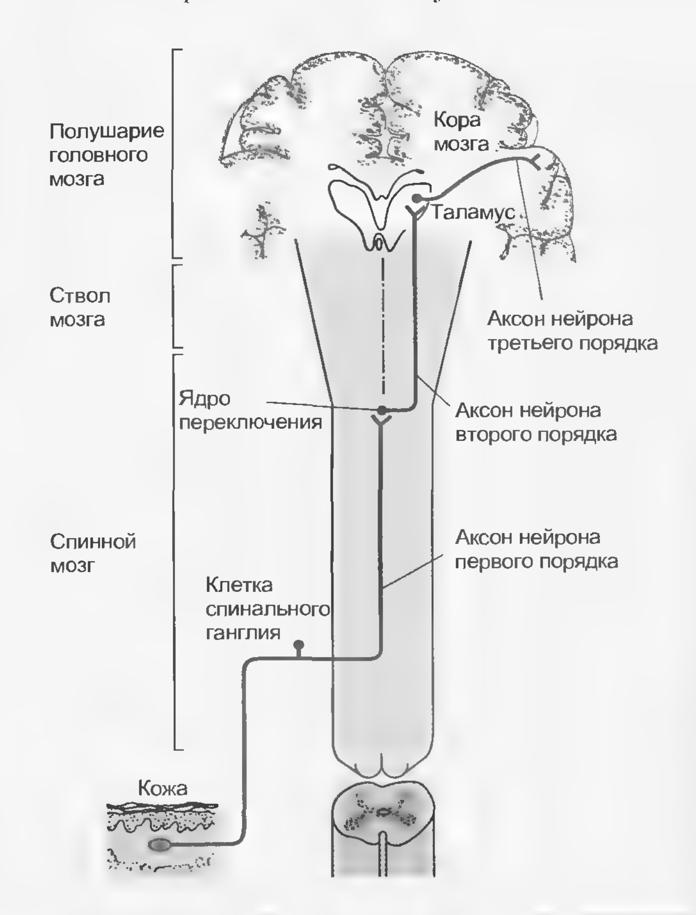


Рис. 34.1. Общая организация сенсорных проводящих путей. На схеме показаны нейроны первого, второго и третьего порядков Обратите внимание, что аксон нейрона второго порядка переходит через среднюю линию мозга на другую сторону, так что сенсорная информация от одной половины тела поступает к противоположной половине головного мозга

34.2. СОМАТОВИСЦЕРАЛЬНАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА

Соматосенсорная, или, точнее, соматовисцеральная, система передает в ЦНС информацию от сенсорных рецепторов кожи, мышц, суставов и внутренних органов. Сигналы, возникающие в этих рецепторах, поступают в нее через нейроны первого порядка (первичные афферентные нейроны). Их клеточные тела находятся в ганглиях задних спинномозговых корешков или черепных нервов. Каждая клетка ганглия дает начало аксону, который разделяется на периферический и центральный отростки. Окончание **периферического отростка** — это сенсорный рецептор (либо периферический отросток оканчивается на добавочной клетке). **Центральный отросток** входит в спинной мозг через задний корешок либо в ствол мозга через черепной нерв. Многочисленные коллатерали этого отростка образуют синаптические окончания на нескольких нейронах второго порядка.

В переработке соматовисцеральной сенсорной информации участвуют многие структуры ЦНС: спинной мозг, ствол мозга, таламус и кора больших полушарий. Восходящие пути состоят из нейронов второго порядка спинного мозга и ствола мозга, проецирующихся в контралатеральной части таламуса. Наиболее важные восходящие пути соматовисцеральной информации — медиальный лемнисковый тракт заднего столба и спиноталамический тракт; главный соматосенсорный путь от лица — тройнично-таламический тракт; добавочные соматосенсорные пути — спиноцервикоталамический путь, постсинаптический путь заднего столба, дорсальный спиномозжечковый, спиноретикулярный и спиномезенцефалический тракты. Все они будут рассмотрены в этой главе.

Соматовисцеральная сенсорная система опосредует такие сенсорные модальности, как «прикосновение — давление», «дрожание — вибрация», проприоцепция (чувство положения тела и движения суставов), температурная чувствительность (тепловая и холодовая), боль и чувство наполнения внутренних органов.

34.3. СЕНСОРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

34.3.1. Кожные рецепторы

Кожные рецепторы можно классифицировать в соответствии с типом стимула, на который они отвечают. Основные их типы: механорецепторы, терморецепторы и ноцицепторы (болевые рецепторы).

Механорецепторы реагируют на тактильные стимулы, такие как прикосновение к коже или давление, и бывают быстро или медленно адаптирующимися. К быстро адаптирующимся относятся **рецепторы волосяных фолликулов** волосистой части кожи, **тельца Мейснера** безволосой (голой) кожи и **тельца Пачини** подкожной ткани (рис. 34.2, *а*). Рецепторы волосяных фолликулов и телец Мейснера предпочтительно отвечают на стимулы, поступающие с частотой примерно 30—40 Гц, тогда как тельца Пачини — на стимулы с частотой примерно 250 Гц. Медленно адаптирующиеся кожные механорецепторы — это **диски Меркеля** и **тельца Руффини** (рис. 34.2, *б*). Диски Меркеля имеют точечные рецептивные поля, а тельца Руффини активируются при растяжении кожи, причем даже на некотором расстоянии от рецептора. У всех этих рецепторов миелинизированные аксоны, большинство из которых принадлежит к группе Aβ, но один класс рецепторов волосяных фолликулов, рецептор опускания волоса, снабжен Aδ-волокнами.

Механорецепторы группы С иннервируются немиелинизированными аксонами. Эти механорецепторы лучше всего реагируют на медленно двигающиеся стимулы, такие как поглаживание. Механорецепторы группы С только недавно обнаружены у человека, хотя были известны у других млекопитающих, например у кошки.

Терморецепторы чувствительны к температуре кожи. Существует два типа кожных терморецепторов — холодовые и тепловые. Те и другие — медленно адаптирующиеся, хотя могут ответить фазическим разрядом на быстрые изменения температуры кожи (рис. 34.3, *а*). Терморецепторы относятся к небольшой группе рецепторов, обладающих спонтанной импульсацией в нормальных физиологических условиях. Они активны в широком диапазоне температур (рис. 34.3, *б*). При умеренной температуре кожи (примерно 35 °С) могут быть активными одновременно холодовые и тепловые рецепторы. При согревании кожи импульсация холодовых рецепторов прекращается, и наоборот, при охлаждении замолкают тепловые рецепторы. Кроме того, тепловые рецепторы прекращают свой разряд, когда температура достигает болевого (повреждающего) уровня — выше 45 °С. Следовательно, эти рецепторы не могут сигнализировать о боли, вызываемой сильным нагреванием.

Как показывают графики соотношения «стимул — реакция» для холодовых рецепторов (см. рис. 34.3, *б*), при средней частоте разряда их волокон ЦНС не может определять температурные различия выше или ниже пика кривой. Однако в определенном диапазоне температур холодовые рецепторы генерируют ответы в виде высокочастотных импульсных залпов (см. рис. 34.3, *а*). Эти разряды дают информацию, позволяющую ЦНС различать активность холодовых рецепторов, подвергающихся воздействию повышенных или пониженных температур. Кроме того, при снижении температуры кожи до определенного уровня активируется еще один класс холодовых рецепторов — высокопороговые. Большинство холодовых рецепторов обеспечиваются Aδ-волокнами, а большинство тепловых — С-волокнами.

Болевые рецепторы (ноцицепторы) реагируют на стимулы, угрожающие организму повреждением. Существуют два основных типа ноцицепторов: **Aδ-механоноцицепторы** и **полимодальные С-ноцицепторы** (есть и еще несколько типов). Как следует из их названия, механоноцицепторы иннервируются тонкими миелинизированными, а полимодальные С-ноцицепторы — немиелинизированными С-волокнами. Aδ-механоноцицепто-

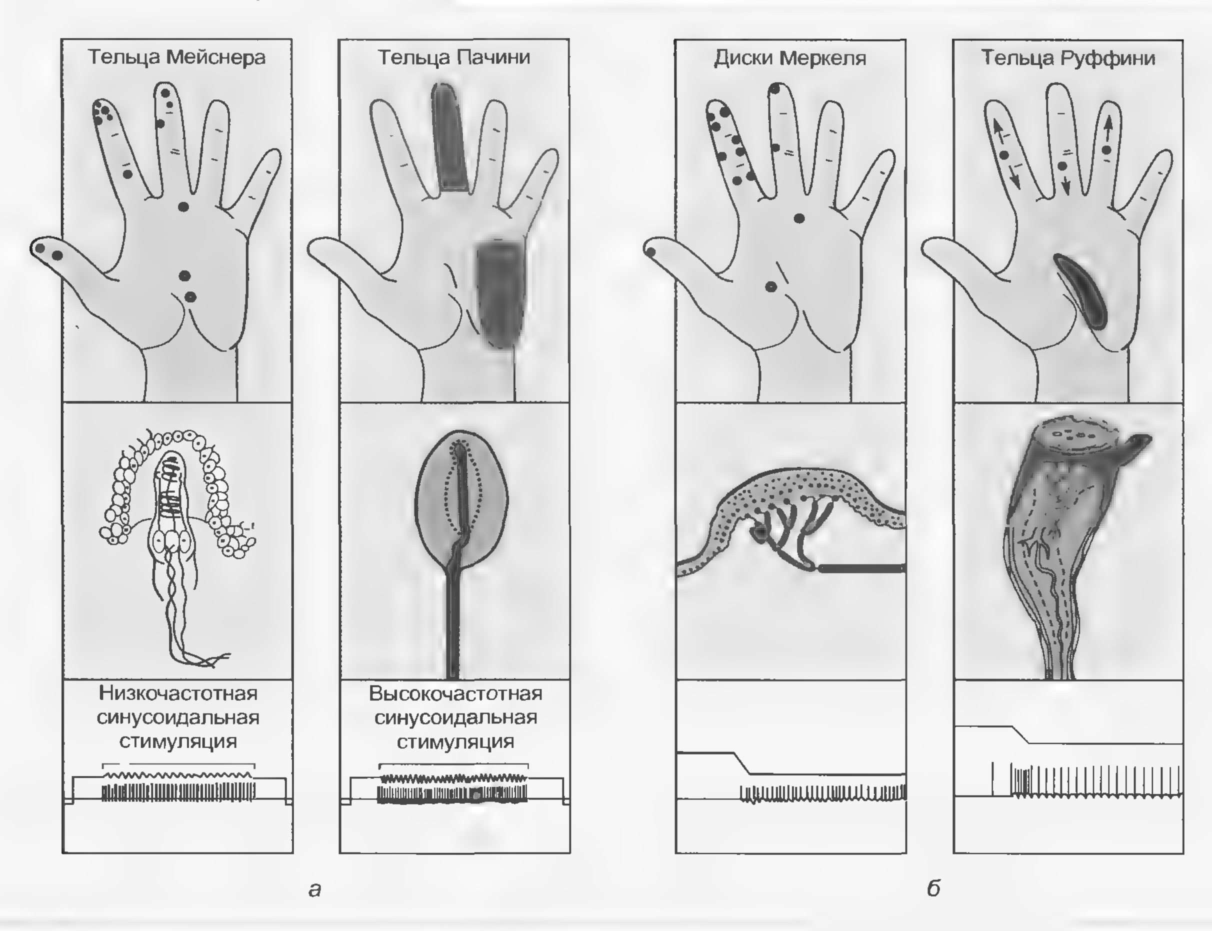


Рис. 34.2. Кожные механорецепторы разного типа: верхний ряд — схемы рецептивных полей, средний — морфология рецепторов, нижний — электрическая активность рецепторов. (*а*) Быстро адаптирующиеся рецепторы: тельца Мейснера (слева) и тельца Пачини (справа). (*б*) Медленно адаптирующиеся рецепторы: диски Меркеля (слева) и тельца Руффини (справа). В нижнем ряду — ответы на синусоидальные стимулы (*а*) и на надавливание на кожу (*б*)

ры отвечают на сильное механическое раздражение кожи, например, укол иглой или щипок пинцетом. Обычно они не реагируют на термические и химические болевые стимулы, если только не были предварительно сенситизированы (см. ниже). В отличие от них **полимодальные С-ноцицепторы** реагируют на болевые стимулы разного вида: механические, температурные (рис. 34.4) и химические.

Сенситизация ноцицепторов (повышение чувствительности афферентных волокон рецепторов) происходит после их ответа на вредящий стимул. Сенситизированные ноцицепторы интенсивнее реагируют на повторный стимул, поскольку их порог снижен (см. рис. 34.4). При этом наблюдается гипералгезия — более сильная боль в ответ на стимул прежней интенсивности, а также снижение болевого порога. Иногда ноцицепторы генерируют фоновый разряд, вызывающий спонтанную боль.

Сенситизация происходит, когда вблизи от ноцицептивных нервных окончаний высвобождаются в результате повреждения или воспаления ткани такие химические факторы, как ионы K^+, брадикинин, серотонин, гистамин, эйкозаноиды (простагландины и лейкотриены). Допустим, вредящий стимул, попав на кожу, разрушил клетки участка ткани около ноцицептора (рис. 34.5, *а*). Из погибающих клеток выходят ионы K^+, которые деполяризуют ноцицептор. Кроме того, высвобождаются протеолитические ферменты; при их взаимодействии с глобулинами плазмы крови образуется брадикинин. Он связывается с рецепторными молекулами мембраны ноцицептора и активирует систему вторичного посредника, сенситизирующую нервное окончание. Другие высвобождаемые химические вещества, такие как серотонин тромбоцитов, гистамин тучных клеток, эйкозаноиды различных клеточных элементов, вносят в сенситизацию свой вклад, открывая ионные каналы либо активируя системы вторичных посредников. Многие из них воздействуют также на кровеносные сосуды, клетки иммунной системы, тромбоциты и другие эффекторы, участвующие в воспалении.

Кроме того, активация окончания ноцицептора может высвобождать такие регуляторные пептиды, как вещество P (SP) и пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP), из других окончаний того же ноцицептора посредством аксон-рефлекса (рис. 34.5, *б*). Нервный импульс, возникший в одной из ветвей ноцицептора, направляется по материнскому аксону к центру. Одновременно он распространяется антидромно по периферическим ветвям аксона того же ноцицептора, в результате чего в коже высвобожда-

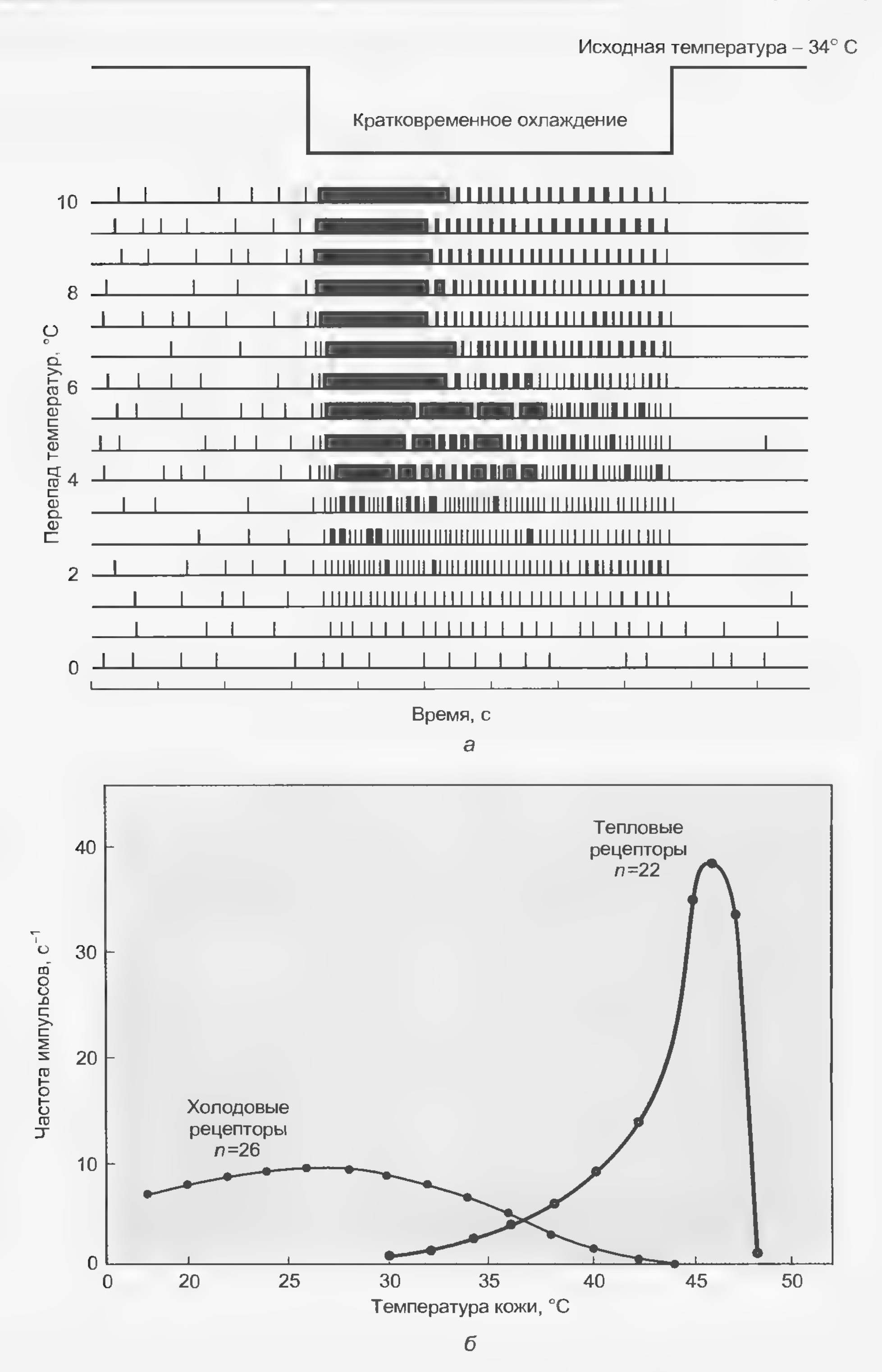


Рис. 34.3. (*а*) Электрическая активность афферентных аксонов холодового рецептора в ответ на кратковременное снижение температуры кожи (Darian-Smith I., Johnson K.D., Dykes R. «Cold» fiber population innervating palmar and digital skin of the monkey· response to cooling pulses. *J. Neurophysiol.*, 36:325, 1973). (*б*) Средняя статическая частота разряда популяций холодовых и тепловых рецепторов (Hensel H., Kenshalo D.R. *J. Physiol.*, 204:99, 1969)

ются вещество P и CGRP (см. рис. 34.5, *б*). Эти пептиды вызывают расширение сосудов и повышение проницаемости капилляров. Благодаря веществу P и CGRP усиливается действие других веществ, которые выходят из поврежденных клеток, а также из тромбоцитов, тучных клеток и лейкоцитов, поступающих в патологический очаг. Развивающееся в итоге воспаление сопровождается характерной последовательностью изменений кожи: **покраснение** и **повышение температуры** вследствие усиленного кровотока, **неврогенный отек**, **боль** и повышенная чувствительность, обусловленная сенситизацией ноцицепторов. Эта совокупность реакций составляет типичную клиническую картину воспаления.

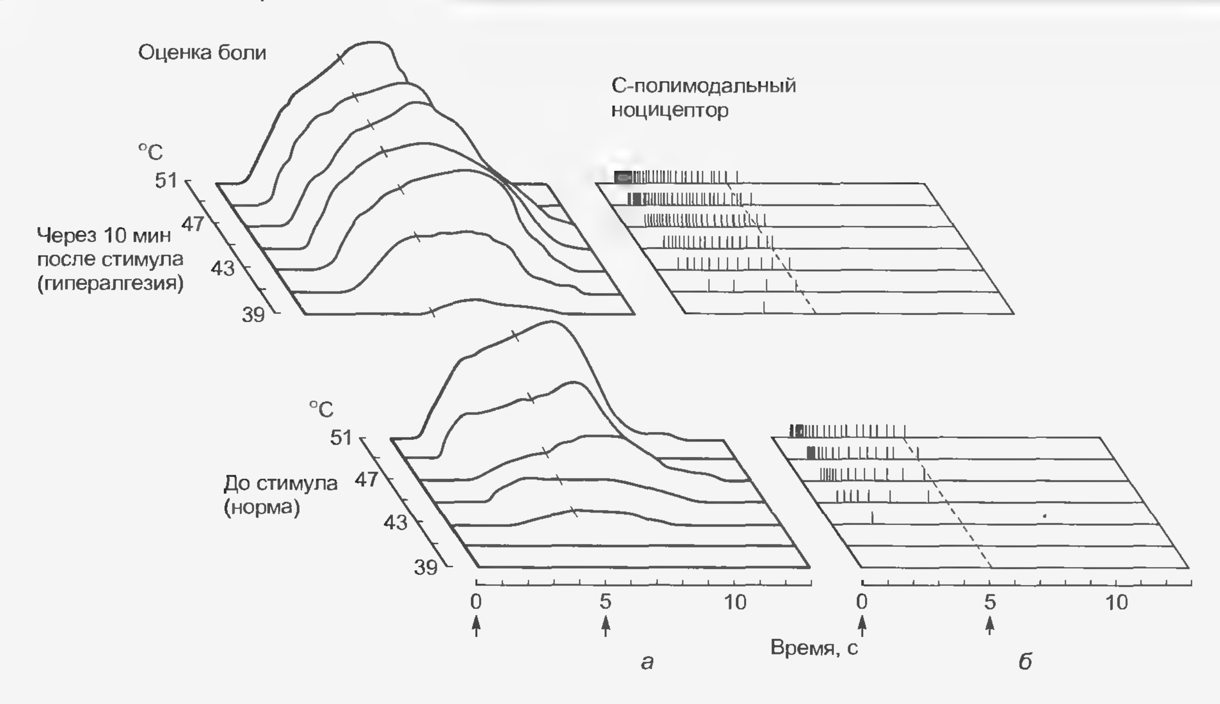


Рис. 34.4. (*а*) Графики оценки боли у человека при тепловых раздражениях волосистой поверхности кожи до и после стимула — слабого ожога. (*б*) Ответы С-полимодального ноцицептора волосистой поверхности кожи обезьяны на такие же тепловые раздражения до и после стимула. Стрелки указывают начало и конец стимула (LaMotte R.H., Thalhammer J.G., Robinson C.J. *J. Neurophysiol.*, 50:1, 1983)

Рис. 34.5. (*а*) Сенситизация ноцицептивных терминалей. В результате болевого стимула, повреждающего клетки, происходит местное высвобождение протеолитических ферментов. При их взаимодействии с белками крови образуется брадикинин, который связывается с мембранным рецептором ноцицептивного афферентного волокна; активируется система вторичных посредников. В итоге ноцицептор подвергается сенситизации, повышается его чувствительность к последующим стимулам. Аналогичный эффект вызывают другие факторы — простагландины, серотонин, гистамин, лейкотриены, ионы K^+, хотя их действие на мембранном уровне различно (например, серотонин взаимодействует с мембранным рецептором, открывающим ионный канал). (*б*) Высвобождение из ноцицептора (вследствие аксон-рефлекса) вещества Р и CGRP приводит к местным изменениям: расширению сосудов с покраснением кожи и повышением ее температуры, а также увеличению проницаемости капилляров с выходом из них плазмы

34.3.2. Мышцы, суставы и висцеральные рецепторы

Скелетные мышцы тоже содержат несколько типов сенсорных рецепторов. В основном, это механорецепторы и ноцицепторы, но в некоторых мышцах могут быть также термо- и хеморецепторы. Лучше других изучены **рецепторы растяжения**, к которым относятся **мышечные веретена** и **сухожильные органы Гольджи**. Хотя эти рецепторы необходимы для восприятия позы и движений тела (**проприоцепции**), они играют, возможно, даже более важную роль в двигательной регуляции. Их структуре и функциям посвящена гл. 38. Ноцицепторы мышцы реагируют на давление, оказанное на мышцу, и на высвобождение метаболитов, особенно во время ишемии (уменьшение кровотока). Они иннервируются аксонами среднего диаметра и тонкими миелинизированными аксонами (группы II и III) или немиелинизированными афферентами (группа IV). Рецепторы еще одной группы, снабжаемые тонкими афферентными волокнами, классифицируются как **эргорецепторы**, поскольку создают ощущение работы мышц.

Суставы снабжены сенсорными рецепторами нескольких типов — медленно и быстро адаптирующимися механорецепторами и ноцицепторами. Быстро адаптирующиеся механорецепторы — тельца Пачини — отвечают на кратковременное механическое раздражение, в том числе вибрацию. Медленно адаптирующиеся рецепторы — тельца Руффини — предпочтительно реагируют на смещения суставов в крайние положения. Они сигнализируют о давлении на сустав или о его вращении. Механорецепторы суставов иннервируются афферентами среднего диаметра (группа II). Суставные ноцицепторы активируются при чрезмерном разгибании или сгибании сустава, но молчат при нормальных физиологических движениях. Однако если вследствие воспаления сустава ноцицепторы сенситизировались, они реагируют на слабые движения или незначительное давление, которые в нормальных условиях не вызывают их ответа. Ноцицепторы суставов иннервируются тонкими миелинизированными (группа III) или немиелинизированными (группа IV) первичными афферентами.

Во внутренних органах относительно немного сенсорных рецепторов. Есть висцеральные рецепторы (интероцепторы), которые участвуют в обычных рефлекторных актах, не вызывая сенсорного восприятия. Однако некоторые висцеральные механорецепторы опосредуют чувство наполнения органа, а висцеральные ноцицепторы сигнализируют о висцеральной боли. В брыжейке и в оболочке таких органов, как поджелудочная железа, присутствуют тельца Пачини. По-видимому, они подают сигналы о кратковременных механических стимулах. Пока не ясно, обусловлены ли гиперактивностью афферентных волокон механорецепторов некоторые виды висцеральной боли. Однако известно, что в определенных внутренних органах имеются специфичные ноцицепторы. Вероятно, некоторые висцеральные ноцицепторы молчат в нормальных физиологических условиях, но включаются при сенситизации, обусловленной повреждением или воспалением ткани.

34.4. МИКРОНЕЙРОГРАФИЯ

Деятельность различных кожных сенсорных рецепторов исследовалась на испытуемых-добровольцах с помощью метода микронейрографии. При этом в нервный ствол верхней или нижней конечности вводится тонкий металлический регистрирующий микроэлектрод. Если удалось зарегистрировать активность индивидуального сенсорного аксона, можно картировать рецептивное поле этого аксона. Многие сенсорные рецепторы, ранее изученные на экспериментальных животных, обнаружены и у человека.

У некоторых добровольцев, наоборот, производится раздражение сенсорного аксона через микроэлектрод. В этом случае испытуемого просят определить очертания воспринимаемого им рецептивного поля сенсорного аксона, которое оказывается идентичным картированному рецептивному полю. Чтобы вызвать ощущение, обычно необходима ритмическая стимуляция индивидуального аксона, причем доброволец испытывает такие же ощущения, как при физиологическом раздражении соответствующего рецептора. Качество ощущения не зависит от частоты раздражения. Например, стимуляция афферентного волокна тельца Мейснера сопровождается ощущением дрожания (трепетания — flutter), тельца Пачини — ощущением вибрации, а диска Меркеля — ощущением устойчивого прикосновения. Если повысить частоту стимуляции телец Мейснера или Пачини, усиливается соответственно ощущение дрожания или вибрации, а повышение частоты стимуляции диска Меркеля воспринимается как увеличение интенсивности прикосновения или давления. В нормальной ситуации модальность ощущения не сменяется, например, чувством боли.

При стимуляции аксонов телец Руффини у испытуемых, как правило, не возникало ощущений, однако в опытах последних лет иногда удавалось отметить либо тактильное ощущение, либо чувство положения сустава. Вероятно, ощущение при раздражении тельца Руффини возникает только в случае суммации в нервных центрах, причем ощущение относится к категории тактильной чувствительности или проприоцепции.

Активация индивидуальных Aδ-ноцицепторов порождает колющую боль, стимуляция полимодальных C-ноцицепторов — жгучую боль, иногда зуд. Для сенсорных эффектов C-волокон требуется, вероятно, активация не одного, а нескольких афферентов.

34.5. ДЕРМАТОМЫ, МИОТОМЫ И СКЛЕРОТОМЫ

Первичные афференты взрослого организма распределены в определенном пространственном порядке как на периферии, так и в центральной области

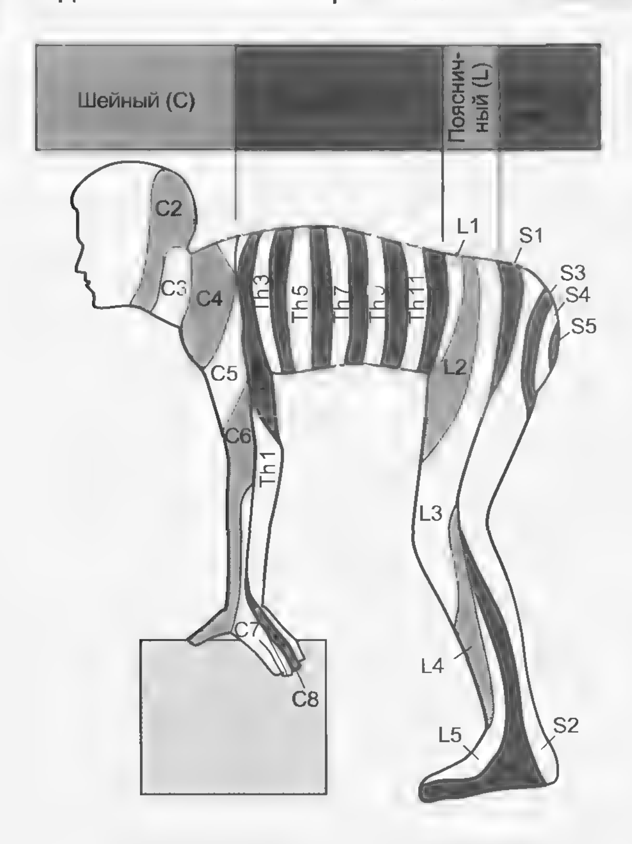


Рис. 34.6. Схема распределения дерматомов на теле человека. Буквы С, Th, L и S (в сочетании с порядковыми номерами) обозначают принадлежность к соответствующим шейным, грудным, поясничным и крестцовым сегментам спинного мозга

тела. Такая топологическая организация закладывается в эмбриогенезе. В процессе развития эмбриона млекопитающего происходит его сегментирование; индивидуальный сегмент тела называется **сомитом**. Каждый сомит туловища иннервируется от ближайшего сегмента спинного мозга, а сомиты головы — черепными нервами. Кожная их часть — это **дерматом**, мышечная — **миотом**, а костная — **склеротом**. Внутренние органы тоже снабжаются нервами от определенных сегментов спинного мозга либо конкретными черепными нервами.

В ходе развития очертания многих дерматомов искажаются, главным образом, в результате вращения формирующихся верхних и нижних конечностей, а также благодаря вертикальной позе тела человека. Однако последовательность расположения дерматомов легко представить себе, если изобразить тело человека опирающимся на четыре конечности (рис. 34.6).

Хотя дерматом получает наибольшее количество нервных волокон от ближайшего к нему сегмента спинного мозга, он снабжается нервами еще от нескольких соседних сегментов. Вот почему перерезка только одного заднего корешка не ведет к существенной потере чувствительности иннервируемого им дерматома. Для анестезии дерматома необходимо заблокировать несколько последовательных задних корешков.

34.6. СПИННОМОЗГОВЫЕ КОРЕШКИ

Как показано на рис. 34.7, аксоны периферической нервной системы входят в ЦНС или выходят из нее в составе спинномозговых корешков (либо черепных нервов). **Задний (дорсальный) корешок** одной стороны каждого сегмента спинного мозга полностью состоит из центральных отростков клеток спинального ганглия. В состав **переднего (вентрального) корешка** входят преимущественно двигательные аксоны групп α и γ, а также в некоторых сегментах преганглионарные вегетативные. Кроме того, в передних корешках много первичных афферентов; их роль еще не выяснена.

Непосредственно перед входом заднего корешка в спинной мозг толстые миелинизированные первичные афферентные волокна занимают в корешке медиальное положение, а тонкие миелинизированные и немиелинизированные волокна — латеральное (см. рис. 34.7). Толстые медиально расположенные афферентные волокна входят в задний столб, где раздваиваются, посылая одну ветвь в ростральном направлении, а другую — в каудальном. Эти ветви проходят через несколько сегментов; некоторые из них в составе медиального лемнискового тракта заднего столба поднимаются к про-

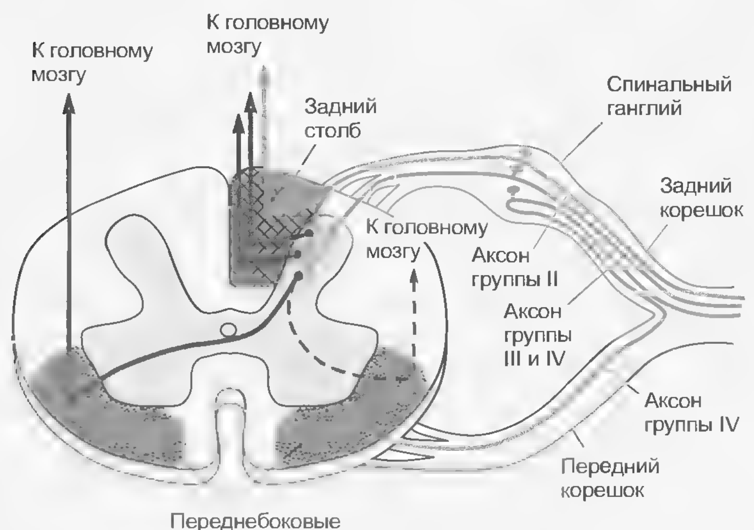


Рис. 34.7. Вхождение толстых и тонких первичных афферентных аксонов в спинной мозг. Тела первичных афферентных нейронов находятся в ганглиях задних корешков (спинальных). Центральные отростки толстых аксонов входят в него через медиальную часть заднего корешка и присоединяются к заднему канатику. Коллатерали этих аксонов образуют синаптические окончания в сером веществе спинного мозга. Центральные отростки тонких афферентных аксонов входят в спинной мозг через латеральную часть заднего корешка (иногда через передний корешок). Коллатерали первичных афферентных аксонов в заднебоковом (дорзолатеральном) пучке образуют синаптические окончания в заднем роге. Некоторые нейроны второго порядка посылают проекции к головному мозгу через контралатеральный переднебоковой (вентролатеральный) канатик либо через ипсилатеральные проводящие пути заднего или бокового канатиков

долговатому мозгу. Аксоны, находящиеся в заднем канатике, дают коллатерали в переднее серое вещество спинного мозга. Эти коллатерали передают сенсорную информацию к нейронам заднего рога, а также составляют афферентное звено рефлекторных путей.

34.7. ТРОЙНИЧНЫЙ НЕРВ

Соматотопическая организация первичных афферентов лица в принципе такая же, как у афферентов туловища. Периферические отростки нейронов тройничного ганглия образуют глазную, верхнечелюстную и нижнечелюстную ветви тройничного нерва, которые иннервируют области лица наподобие того, как иннервируются дерматомы других участков тела. Тройничный нерв снабжает также полости рта и носа и твердую оболочку головного мозга.

Толстые миелинизированные аксоны механорецепторов тканей лица, полостей рта и носа образуют синапсы в главном сенсорном ядре тройничного нерва. Тонкие миелинизированные и немиелинизированные первичные афферентные волокна тройничного нерва спускаются через ствол мозга в спинальный тракт тройничного нерва и оканчиваются в соответствующем спинномозговом ядре. Клеточные тела первичных афферентных волокон от рецепторов растяжения мышц головы находятся в ядре среднемозгового пути тройничного нерва. Подобная организация представляет собой исключение, поскольку тела всех других первичных афферентов соматовисцеральной сенсорной системы расположены в периферических ганглиях. Центральные отростки нейронов тройничного ганглия синаптически переключаются в двигательном ядре тройничного нерва.

Некоторые пожилые люди страдают хроническим болевым синдромом — **невралгией тройничного нерва (тригеминальной невралгией)**. Они испытывают спонтанные эпизоды острой боли, часто стреляющего характера, вдоль одной или нескольких ветвей тройничного нерва. Она легко провоцируется слабым механическим раздражением соответствующего участка кожи. Главным фактором в этиологии синдрома считается механическое раздражение тройничного ганглия контактирующей с ним артерией. Избавить пациента от болей можно хирургически, изменив расположение этой артерии.

34.8. СОМАТОСЕНСОРНЫЕ ПРОВОДЯЩИЕ ПУТИ ЗАДНЕГО (ДОРСАЛЬНОГО) БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА СПИННОГО МОЗГА

34.8.1. Заднестолбовой медиальный лемнисковый проводящий путь

Восходящие ветви многих толстых миелинизированных первичных афферентов направляются рострально в составе заднего канатика к продолговатому мозгу. Аксоны от сенсорных рецепторов нижних конечностей и нижней части туловища поднимаются вверх в составе тонкого пучка (fasciculis gracilis), тогда как аксоны от рецепторов верхних конечностей и верхней части туловища – в составе клиновидного пучка (fasciculis cuneatus). Эти аксоны принадлежат нейронам первого порядка заднестолбового медиального лемнискового тракта (рис. 34.8).

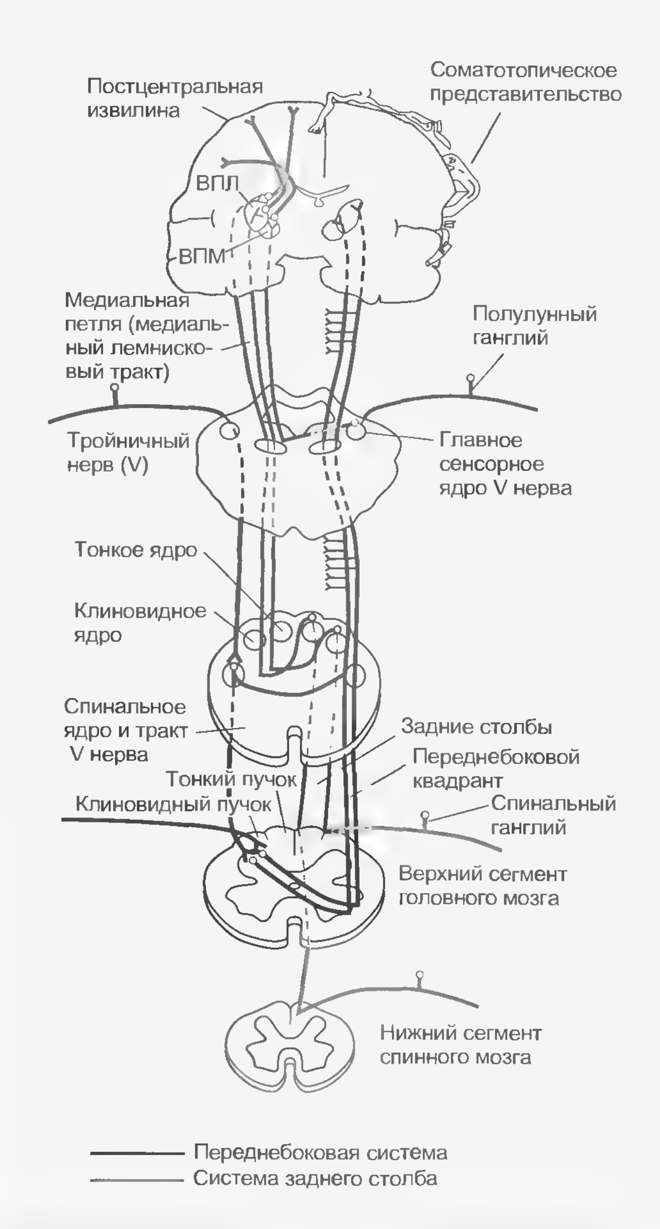


Рис. 34.8. Схема некоторых центральных связей двух восходящих систем — заднего столба (голубые линии) и переднебоковой системы (синие линии). Для упрощения в заднем столбе изображены только первичные волокна. Показаны тройничная система и спинальные компоненты. Обратите внимание на соматотопическую организацию системы заднего столба. Аксоны, входящие через задние корешки более высоких сегментов спинного мозга, идут вверх в составе более латеральной части заднего столба; кроме того, тройничный и спинальный компоненты, объединившись в медиальном лемниске в один тракт, оказываются по соседству с волокнами, исходящими из верхних шейных сегментов. В корковых зонах постцентральной извилины представлена точная карта поверхности тела (соматотоническая проекция) (ВПЛ — вентральное постеролатеральное ядро таламуса, ВПМ — вентральное постеромедиальное ядро таламуса)

Нейроны второго порядка, получающие синаптические входы от ветвей первичных афферентных волокон, которые восходят в составе заднего канатика (funiculus dorsalis), находятся в ядрах заднего столба — тонком, клиновидном и др. Импульсация нейронов этих ядер, возникающая при передаче к ним сигналов через синапсы первичных афферентов, аналогична реакциям соответствующих рецепторов. Часть этих нейронов ведет себя как быстро адаптирующиеся рецепторы, которые отвечают на активацию афферентных аксонов волосяных фолликул и телец Мейснера (т.е. на движение волоса) или на кратковременную механическую стимуляцию голых участков кожи. Другие нейроны ядер заднего столба реагируют при вибрационном раздражении их рецептивных полей высокочастотными разрядами импульсов, сходных с ответами телец Пачини. Еще одна группа нейронов ядер заднего столба отвечает медленно адаптирующимися разрядами на кожные стимулы, наподобие реакций дисков Меркеля и телец Руффини. Многие нейроны клиновидного ядра активируются при растяжении мышц.

Нейроны ядер заднего столба имеют три главных функциональных отличия от первичных афферентных нейронов: 1) у них более обширные рецептивные поля, поскольку на этих нейронах образуют свои синапсы многочисленные первичные афференты; 2) нейроны ядер заднего столба иногда отвечают на сигналы более чем от одного типа сенсорных рецепторов, поскольку на их соме и дендритах конвергируют первичные афференты нескольких разных типов; 3) они часто имеют тормозные рецептивные поля, обеспечиваемые цепями интернейронов, которые находятся в соответствующих ядрах.

Аксоны нейронов ядер заднего столба направляются в составе медиального лемнискового тракта в контралатеральный таламус (см. рис. 34.8). Там в вентральном постеролатеральном (ВПЛ) ядре находятся нейроны третьего порядка, которые дают проекции к соматосенсорным областям коры больших полушарий.

В тройничной системе эквивалентом заднестолбового медиального лемнискового тракта является проводящий путь, идущий от первичных афферентных волокон, иннервирующих лицо, через главное сенсорное ядро тройничного нерва (см. рис. 34.8). Нейроны второго порядка этого ядра посылают свои волокна в составе тройничноталамического тракта к вентральному постеромедиальному (ВПМ) ядру контралатерального таламуса. Нейроны третьего порядка ВПМ-ядра дают проекции к соматосенсорной коре.

34.8.2. Другие соматосенсорные проводящие пути заднего (дорзального) белого вещества спинного мозга

Еще три восходящих соматосенсорных пути идут в дорсальном белом веществе спинного мозга на той же стороне, где находится афферентный вход: 1) спиноцервикальный тракт; 2) постсинаптический проводящий путь заднего столба; 3) задний спиномозжечковый тракт.

Нейроны, дающие начало **спиноцервикальному тракту**, располагаются в заднем роге спинного мозга. Они получают входы главным образом от афферентных волокон волосяных фолликулов, но многие из них активируются еще и сигналами от ноцицепторов. Эти нейроны проецируются к латеральному шейному ядру — релейному в верхней шейной части спинного мозга. Аксоны клеток латерального шейного ядра поднимаются к ВПЛ-ядру контралатерального таламуса, где информация переключается, чтобы затем направиться к соматосенсорной коре.

Нейроны **постсинаптического проводящего пути заднего столба** тоже находятся в заднем роге. Они получают входы от разнообразных механорецепторов, в том числе от телец Пачини и медленно адаптирующихся кожных механорецепторов, а также ноцицепторов. Их аксоны восходят в составе заднего канатика к ядрам заднего столба. Отсюда сенсорные пути идут в составе медиального лемнискового тракта к контралатеральному ВПЛ-ядру таламуса, а затем к соматосенсорной коре.

Задний спиномозжечковый тракт (ЗСМТ) передает информацию от мышечных и суставных рецепторов нижних конечностей. Его аксоны принадлежат клеткам столба Кларка — ядра в пластине VII на уровне сегментов Th1 - L3. Другие клетки ЗСМТ обнаружены в заднем роге пояснично-крестцового отдела спинного мозга. Главная мишень, достигаемая им, - мозжечок. Кроме того, ЗСМТ несет проприоцептивную информацию от нижних конечностей к ВПЛ-ядру таламуса после переключения в ядре мозжечка, называемом *ядром z* и расположенном чуть ростральнее тонкого ядра. Проприоцептивные сигналы от верхних конечностей поступают по заднестолбовому медиальному лемнисковому пути.

34.8.3. Сенсорные функции проводящих путей заднего (дорсального) белого вещества спинного мозга

Пути дорсальной части спинного мозга опосредуют такие сенсорные модальности, как «дрожание—вибрация», «прикосновение - давление» и кинестетическая чувствительность (проприоцепция). Каждое из этих ощущений возникает благодаря активности группы сенсорных нейронов, в совокупности составляющих проекционный сенсорный канал. Он может включать в себя несколько параллельных восходящих путей и конкретные первичные афферентные нейроны; в его деятельности участвуют механизмы обработки сенсорной информации на уровне спинного мозга, ствола мозга, таламуса и коры больших полушарий.

Дрожание вибрация — комплексное ощущение. Понятие «дрожание, трепетание» (flutter) относится к ощущению, вызываемому механическими стимулами с низкочастотными компонентами. Клинический

тест заключается в том, что по коже быстро проводят ватным тампоном или слегка похлопывают. Детекторами подобных стимулов служат волосяные фолликулы и тельца Мейснера. От них сигналы идут по нескольким параллельным восходящим сенсорным трактам: заднестолбовому медиальному лемнисковому и спиноцервикальному трактам и постсинаптическому проводящему пути заднего столба. В проведении сигналов участвует также спиноталамический путь вентральной части спинного мозга (см. ниже в этой главе).

Ощущение вибрации связано с различением стимулов с высокочастотными компонентами. При клиническом тестировании больного обычно просят определить, вибрирует ли камертон, прижатый к выступающему участку кости. Высокочастотная вибрация воспринимается тельцами Пачини; сигналы передаются по заднестолбовому медиальному лемнисковому тракту.

Ощущение **«прикосновение—давление»** связано с различением длительного надавливания на кожу. Рецепторы таких стимулов — диски Меркеля и тельца Руффини. От них информация поступает по восходящим путям заднего столба: заднестолбовому медиальному лемнисковому тракту и постсинаптическому проводящему пути.

К **проприоцепции** относится восприятие **движений суставов**, а также их **положения**. Необходимые для этого сенсорные сигналы поступают от мышечных, суставных и кожных рецепторов. Что касается проксимальных суставов, например колена, то наиболее важная сенсорная информация — это активность мышечных веретен в мышцах, двигающих этот сустав. В генерировании сигналов от дистальных суставов, таких как суставы пальцев, участвуют еще тельца Руффини и суставные рецепторы. Вся проприоцептивная информация от верхних конечностей восходит по заднестолбовому медиальному лемнисковому тракту. Вместе с тем передача проприоцептивной информации от нижних конечностей зависит прежде всего от ЗСМТ и его переключения в *ядре z*.

Информация о наполнении внутренних органов (например, при наполнении мочевого пузыря) возникает в рецепторах растяжения в стенках этих органов и передается через заднестолбовой медиальный лемнисковый тракт.

При повреждении восходящих путей дорсальной части спинного мозга нарушается различение тактильных сигналов, ощущение вибрации и восприятия позы и движения тела. Особенно страдают способность узнавать фигуры, вычерчиваемые тупым стержнем на коже (графестезия), и тактильное различение предметов, помещаемых на ладонь (стереогноз). При этом у человека сохраняются некоторые осязательные функции, позволяющие ему устанавливать локализацию тактильных стимулов и воспринимать дрожание. Кожная болевая и температурная чувствительности не страдают.

34.9. СОМАТОСЕНСОРНЫЕ ПРОВОДЯЩИЕ ПУТИ ПЕРЕДНЕГО (ВЕНТРАЛЬНОГО) БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА СПИННОГО МОЗГА

34.9.1. Спиноталамический тракт

Важнейший путь сигналов о болевых стимулах и об изменениях температуры — это спиноталамический тракт. Кроме того, он участвует в тактильном восприятии. Нейронами первого порядка спиноталамического тракта являются первичные афференты от ноцицепторов, терморецепторов и механорецепторов. Нейроны второго порядка этого тракта находятся в спинном мозге (а не в продолговатом, как нейроны медиального лемнискового тракта). Его аксоны переходят на противоположную сторону спинного мозга и восходят к головному в составе вентральной части бокового канатика (см. рис. 34.8). Они образуют синаптические окончания на нейронах третьего порядка в таламусе.

Нейроны, от которых начинается спиноталамический тракт, расположены главным образом в пластинах I и V спинного мозга. Большинство из них получают возбуждающие входы от ноцицепторов кожи, но многие — от ноцицепторов мышц или внутренних органов. Эффективны болевые, механические, температурные и химические стимулы. Некоторые нейроны спиноталамического тракта активируются сигналами от холодовых или тепловых терморецепторов, а также от высокочувствительных механорецепторов. Таким образом, их импульсация соответствует по своему характеру сигналам о болевых, температурных или механических явлениях.

Нейроны широкого динамического диапазона и высокопороговые нейроны

На некоторых ноцицептивных нейронах спиноталамического тракта конвергируют возбуждающие входы от сенсорных рецепторов разного типа. Например, конкретный спиноталамический нейрон может слабо активироваться тактильными стимулами, но более мощно — болевыми (рис. 34.9). Подобные клетки называются **нейронами широкого динамического диапазона**, поскольку активируются стимулами большого диапазона интенсивности. Они сигнализируют главным образом о болевых (вредящих) событиях, поскольку более слабые реакции на тактильные стимулы, по-видимому, игнорируются высшими центрами. Эти нейроны могут активироваться и в патологических ситуациях, опосредуя ощущение боли. Такая «избирательная» активация служит объяснением некоторых болевых синдромов, когда при раздражении механорецепторов возникает боль (**механическая аллодиния**). Другие нейроны спиноталамического тракта активируются только болевыми стимулами; их часто называют **специфичными ноцицептивными**, или **высокопороговыми, клетками** (см. рис. 34.9).

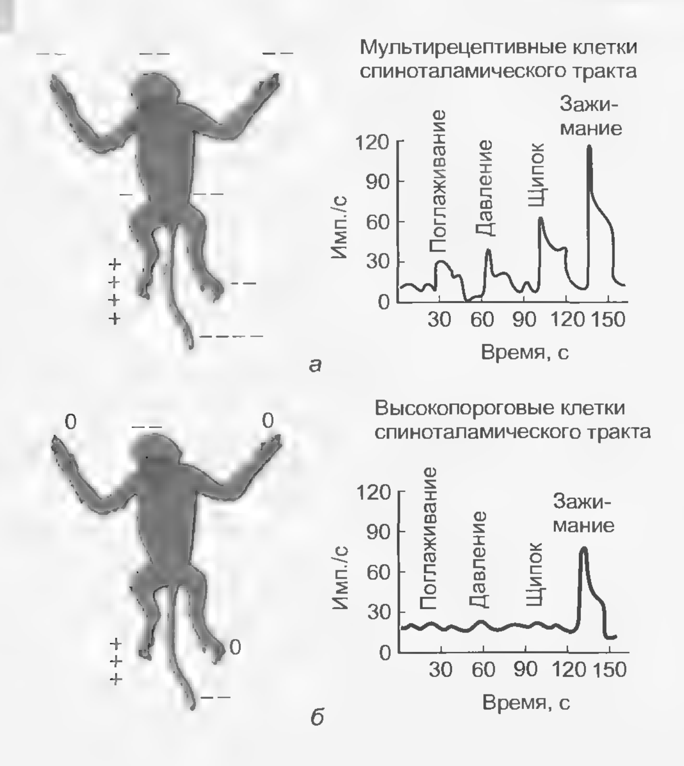


Рис. 34.9. (*а*) Ответы нейронов широкого динамического диапазона, или мультирецептивных клеток спиноталамического тракта. (*б*) Ответы высокопороговых клеток спиноталамического тракта. Значками «+» отмечены возбуждающие рецептивные поля, значками «–» — тормозные. Графики показывают ответы на механические стимулы возрастающей интенсивности. Обозначения стимулов: поглаживание — ритмическое поглаживание рецептивного поля щеткой для волос; давление — наложение на кожу артериального зажима (для человека это стимул на грани болевого); щипок — кратковременный болевой захват складки кожи жестким артериальным зажимом; зажимание — повреждающее сдавливание складки кожи пинцетом

Нейротрансмиттеры, опосредующие активацию нейронов спиноталамического тракта

Из синаптических окончаний, образованных афферентами ноцицепторов на нейронах спиноталамического тракта, высвобождаются нейромедиаторы: возбуждающая аминокислота глутамат и ряд пептидов, таких как вещество Р, CGRP, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) и др. Глутамат обеспечивает генерирование быстрых синаптических потенциалов, связываясь с рецепторами так называемого не NMDA-типа (т.е. рецепторами постсинаптической мембраны, не взаимодействующими с возбуждающей N-метил-D-аспарагиновой аминокислотой). Однако при ритмическом поступлении импульсов к пресинаптическому окончанию афферентного волокна высвобождение глутамата может сопровождаться градуально нарастающими синаптическими потенциалами либо активировать рецепторы NMDA-типа. Вещество Р проявляет свойства нейромодулятора. При комбинированном действии с глутаматом оно может вызывать длительно сохраняющееся увеличение ответов клеток спиноталамического тракта. CGRP может потенцировать высвобождение вещества Р и пролонгировать его эффекты благодаря ингибированию ферментов, расщепляющих последние.

Подавление боли

У многих клеток спиноталамического тракта есть тормозные рецептивные поля. Торможение может произойти в результате слабого механического стимула, но самые эффективные тормозные стимулы — болевые. Тормозные ноцицептивные поля могут быть очень обширными. Благодаря таким рецептивным полям, захватывающим бóльшую часть туловища и лица (см. рис. 34.9), боль подавляется разнообразными физическими манипуляциями, в частности, чрескожной электростимуляцией нервов и акупунктурой. Торможение клеток спиноталамического тракта опосредуется нейромедиаторами: тормозными аминокислотами (GABA и глицином), а также моноаминами и эндогенными опиоидными пептидами.

Теория воротного контроля боли объясняет, почему неболевые стимулы могут подавлять ответы нейронов заднего рога, передающих в мозг информацию о болевых стимулах. Согласно ей передача сигналов о боли предотвращается неноцицептивными входами от толстых миелинизированных афферентных волокон, тогда как входы, опосредуемые тонкими ноцицептивными афферентами, усиливают передачу болевых сигналов. Воротным механизмом служит активность тормозных интернейронов пластины II спинного мозга. Несмотря на то что исходная схема обратной связи была отвергнута, сама идея представляется плодотворной.

Болевое раздражение обширной части поверхности тела тоже способно угнетать разряды ноцицептивных нейронов задних рогов. При этом возбуждаются тормозные пути, восходящие к головному мозгу, где, в свою очередь, активируются нисходящие пути ствола мозга (эндогенная система аналгезии будет описана ниже). Такая ингибиторная система называется **диффузным болевым тормозным контролем**.

34.9.2. Другие соматосенсорные проводящие пути переднего (вентрального) белого вещества спинного мозга

В состав переднебокового канатика спинного мозга входят еще два восходящих пути соматосенсорной информации: спиноретикулярный и спиномезэнцефалический тракты.

Нейроны, дающие начало спиноретикулярному тракту, часто бывает трудно активировать при эксперименте. Однако когда удается идентифицировать соответствующие рецептивные поля, те обычно оказываются обширными, иногда с двусторонней локализацией. К числу стимулов, их активирующих, относятся и повреждающие факторы. Как известно, в механизмах внимания и реакции пробуждения (arousal) играет роль ретикулярная формация (см. гл. 42). Она посылает проекции к внутрипластинчатым ядрам таламуса, которые связаны с обширными полями коры большого мозга. Ретикулоспинальные проекции участвуют в нисходящих системах, регулирующих передачу болевых сигналов.

На болевые стимулы реагируют многие клетки **спиномезэнцефалического тракта**, а их рецептивные поля

могут быть и большими, и маленькими. Его аксоны оканчиваются в нескольких ядрах среднего мозга, к которым относится и **околоводопроводное серое вещество** — важный компонент эндогенной системы аналгезии. Возможно, активация околоводопроводного серого вещества и ретикулярной формации приводит в действие мотивационно-аффективные реакции. Например, при его раздражении наблюдаются вокализация и аверсивное поведение. Исходящая из среднего мозга информация переключается не только в таламусе, но и в миндалине — составной части лимбической системы. Таким образом, спиномезэнцефалический тракт — один из нескольких путей, опосредующих эмоциональные реакции на болевые стимулы.

34.9.3. Сенсорные функции проводящих путей переднего (вентрального) белого вещества спинного мозга

Посредством путей вентральной части спинного мозга обеспечиваются, прежде всего, такие сенсорные модальности, как болевая и температурная. Хотя главными проводящими путями для восприятия дрожания-вибрации является заднестолбовой медиальный лемнисковый тракт, информацию о дрожании (но не вибрации) передает также спиноталамический тракт. Вместе с тем одного лишь спиноталамического тракта недостаточно, чтобы различать направление тактильного стимула; точность различения (дискриминации) значительно страдает после перерыва заднестолбового медиального лемнискового тракта. Роль этих двух трактов в различении тактильных стимулов клинически тестируется вычерчиванием тупым стержнем цифр на коже кончика пальца. Их различение (графестезия) прекращается при нарушенной проводимости заднестолбового медиального лемнискового тракта, но не спиноталамического.

Температурная чувствительность включает в себя две субмодальности — чувства холода и тепла. Для восприятия температуры необходимы входы от холодовых и тепловых рецепторов к нейронам спиноталамического тракта в пластине I заднего рога. После пересечения спиноталамического тракта исчезает температурная чувствительность на противоположной стороне тела.

Боль при раздражении ноцицепторов опосредуется нейронами спиноталамического тракта, а также спиноретикулярного и спиномезэнцефалического трактов. Она представляет собой комплексное явление, складывающееся из сенсорно-дискриминативного и мотивационно-аффективного компонентов. Другими словами, боль — это ощущение, сопровождаемое эмоциональными реакциями, а также эффекторными соматическими и вегетативными ответами, направленными на устранение раздражителя. По-видимому, сенсорно-дискриминативный компонент боли зависит от проекций спиноталамического тракта к ВПЛ-ядру таламуса и дальнейшей передачи ноцицептивной информации к областям SI и SII сенсомоторной коры. В результате обработки сенсорной информации на этом и высших уровнях коры происходит восприятие качества боли (колющая, жгучая, ноющая и т.д.), ее интенсивности и продолжительности.

К мотивационно-аффективным ответам на болевые стимулы относятся реакции внимания и пробуждения, соматические и вегетативные рефлексы, эндокринные изменения и эмоциональные реакции. Их совокупность создает субъективную оценку болевых стимулов в качестве «неприятных». Мотивационно-аффективный компонент обусловлен передачей активности по нескольким восходящим путям: аксонам спиноталамического тракта, проецирующимся к медиальным таламическим ядрам; спиноретикулярному и спиномезэнцефалическому трактам. Кроме того, в этих реакциях возможно участие нескольких относительно недавно обнаруженных путей, связывающих спинной мозг непосредственно с гипоталамусом (спиногипоталамический тракт) и базальным конечным мозгом (спинотелэнцефалический тракт).

Как сенсорно-дискриминативный, так и мотивационно-аффективный компоненты боли исчезают на контралатеральной стороне тела после перерыва спиноталамического тракта. Это наблюдение помогло разработать хирургический метод **антеролатеральной хордотомии**, который раньше применялся для устранения болей у многих пациентов, особенно при онкологических заболеваниях. Сейчас к такому вмешательству не прибегают благодаря совершенствованию лекарственной терапии, а также потому, что через некоторое время после операции (от нескольких месяцев до нескольких лет) боль часто возвращается. Ее возобновление связано с прогрессированием болезни или развитием центрального болевого синдрома (см. ниже). Наряду с прекращением боли антеролатеральная хордотомия сопровождается потерей холодовой и тепловой чувствительности на контралатеральной стороне тела. Кроме того, тщательное тестирование выявляет минимальный дефицит тактильной чувствительности, но при сохранении сенсорных путей заднего (дорсального) белого вещества спинного мозга обеспечивается проведение достаточной тактильной информации, так что чувствительность соответствующей модальности практически не страдает.

34.10. БОЛЬ

Передача болевых сигналов и реакции на них обсуждались в предшествующих подразделах. Теперь мы рассмотрим более подробно некоторые аспекты боли: отраженную, центральную и возникающую в области ветвления тройничного нерва.

Как уже отмечалось выше, первичные афференты ноцицепторов могут подвергаться сенситизации после повреждения кожи. При этом болезненность реакций на вредные стимулы возрастает, поскольку ноцицептивные афференты начинают отвечать на более слабые стимулы, а частота импульсации повышается. Это состояние называется **первичной гипералгезией**. Одновременно повышается чувствитель-

ность окружающей области кожи вследствие сенситизации ноцицептивных нейронов спинного мозга, в том числе клеток спиноталамического тракта. Состояние, когда усиливаются болевые ощущения в нормальной неповрежденной коже, называется **вторичной гипералгезией**. Если боль вызывают ранее безвредные тактильные или температурные стимулы, то это состояние **аллодинии**. Считается, что сенситизация центральных ноцицептивных нейронов отчасти обусловлена активацией систем вторичных посредников в нейронах задних рогов.

34.10.1. Отраженная боль

Отраженная боль – это болевое ощущение в области тела, удаленной от действительного источника боли. Так, при стенокардии боль вызвана ишемией миокарда, однако может чувствоваться на внутренней стороне левой руки. Отраженная боль исходит от глубоких структур — мышц и висцеральных органов, и человеку трудно определить, где именно у него болит. И наоборот, локализацию боли, возникающей в коже, легко установить, вероятно, потому, что рецептивные поля клеток спиноталамического тракта относительно четко разделяются. Кроме того, восходящая система заднего столба, передающая ноцицептивные сигналы, отличается соматотопической организацией. При стенокардии область отраженной боли — это дерматом Th1, топографически связанный с уровнем спинного мозга, обеспечивающим основную часть сенсорной иннервации сердца.

Одно из объяснений возникновения отраженной боли связано с тем, что многие нейроны спиноталамического тракта получают возбуждающие входы не только от кожи, но и от мышц и внутренних органов. Дерматом, содержащий кожные рецептивные поля этих клеток, иннервируется тем же сегментом спинного мозга, от которого поступает иннервация к мышцам и внутренним органам. Активность популяции спиноталамических клеток может восприниматься как возникающая в соматических структурах на основании опыта, полученного человеком еще в детстве. В случае активации этих клеток патологическим входом от висцеральных ноцицепторов боль может ошибочно ощущаться в поверхностных участках тела.

34.10.2. Центральная боль

Иногда боль возникает без раздражения ноцицепторов. Чаще всего это происходит в условиях повреждения периферических нервов или отделов ЦНС, участвующих в передаче ноцицептивной информации. Примерами являются фантомная и «таламическая» боли (см. ниже). Фантомная боль иногда наблюдается после ампутации конечности и никак не связана с активацией ноцицепторов, поскольку их просто нет в той части тела, где она чувствуется. Аналогичным образом, при повреждении таламуса или на другом уровне спиноталамического тракта может появиться сильная спонтанная боль, хотя точно такое же прерывание ноцицептивного пути может предотвратить или ослабить болевые реакции на периферическое раздражение. Механизмы боли, возникающей после повреждения нервных структур, недостаточно выяснены, но, по-видимому, она зависит от изменений активности и реакций нейронов на более высоких уровнях ноцицептивной системы.

34.10.3. Ноцицептивная система тройничного нерва

Обработка в сенсорных путях ноцицептивной и температурной информации, поступающей от лица, ротовой полости и твердой оболочки мозга, организована по такому же принципу, как и обработка соответствующей информации от туловища и конечностей. Боль в области ветвления тройничного нерва привлекает особое внимание, поскольку к ней относятся зубная и головная.

Первичные афферентные волокна ноцицепторов и терморецепторов области головы входят в ствол мозга в составе тройничного нерва (некоторые волокна — также через лицевой, языкоглоточный и блуждающий нервы) и спускаются через его спинальный тракт к верхней шейной части спинного мозга (см. рис. 34.8). В состав спинального тракта входят также афференты некоторых механорецепторов. Его аксоны образуют синаптические окончания на нейронах второго порядка спинального ядра тройничного нерва. Эти нейроны направляют через тройнично-таламический тракт информацию о болевых и температурных сигналах от лица, ротовой полости и твердой мозговой оболочки к контралатеральному ВПМ-ядру таламуса. В свою очередь, ВПМ-ядро посылает проекции к соматосенсорной коре. Нейроны спинального ядра проецируются также к центральному латеральному ядру внутрипластинчатого комплекса ядер таламуса.

34.11. ВЫСШИЕ УРОВНИ ОБРАБОТКИ СОМАТОСЕНСОРНОЙ ИНФОРМАЦИИ

34.11.1. Таламус

Аксоны заднестолбового медиального лемнискового пути и спиноталамического тракта оканчиваются синапсами на нейронах ВПЛ-ядра таламуса. В этом ядре также оканчиваются несколько других параллельных восходящих сенсорных трактов, таких как спиноцервикальный тракт и путь через ядро z. Тройнично-таламические пути от главного сенсорного и спинального ядер тройничного нерва образуют синапсы в таламическом ВПМ-ядре.

Ответы многих нейронов ВПЛ- и ВПМ-ядер аналогичны реакциям нейронов первого и второго порядков восходящих трактов. Среди этих ответов иногда преобладают реакции сенсорных рецепторов определенного типа, причем их рецептивные поля могут быть невелики, хотя обычно обширнее, чем у первичных аффе-

рентов. Эти поля располагаются контралатерально по отношению к таламическим нейронам, локализация которых топографически связана с местонахождением рецептивных полей, т.е. ВПЛ- и ВПМ-ядер, и имеют соматотопическую организацию. Нижняя конечность представлена нейронами латеральной части ВПЛ-ядра, верхняя — нейронами медиальной части ВПЛ-ядра, а лицо — нейронами ВПМ-ядра (рис. 34.10).

Во многих таламических нейронах находятся не только возбуждающие, но и тормозные рецептивные поля. Процесс торможения может реализовываться в ядрах заднего столба или заднем роге спинного мозга, однако тормозные нейронные цепи есть и в таламусе. В ВПЛ- и ВПМ-ядрах присутствуют тормозные интернейроны (у приматов, но не у грызунов), кроме того, проецируются некоторые тормозные интернейроны ретикулярного ядра таламуса. В собственных тормозных нейронах этих ядер и нейронах ретикулярного ядра тормозным медиатором является GABA.

Нейроны ВПЛ- и ВПМ-ядер обладают интересной особенностью: в отличие от активности сенсорных нейронов более низких уровней соматосенсорной системы возбудимость таламических нейронов зависит от стадии цикла «сон — бодрствование» и меняется при анестезии. Во время дремоты или барбитуратной анестезии таламические нейроны проявляют тенденцию к индукции попеременных последовательностей возбуждающих и тормозных постсинаптических потенциалов. Перемежающиеся разряды, в свою очередь, вызывают периодическую активность нейронов коры мозга. На энцефалограмме это находит отражение в α-ритме или залпах веретен (см. гл. 42). Такое чередование серий возбуждающих и тормозных постсинаптических потенциалов, возможно, отражает уровень возбуждения таламических нейронов, которое опосредуется взаимодействием возбуждающих нейромедиаторных аминокислот с постсинаптическими мембранными рецепторами не NMDA-типа и NMDA-типа. Кроме того, в этом периодическом процессе может

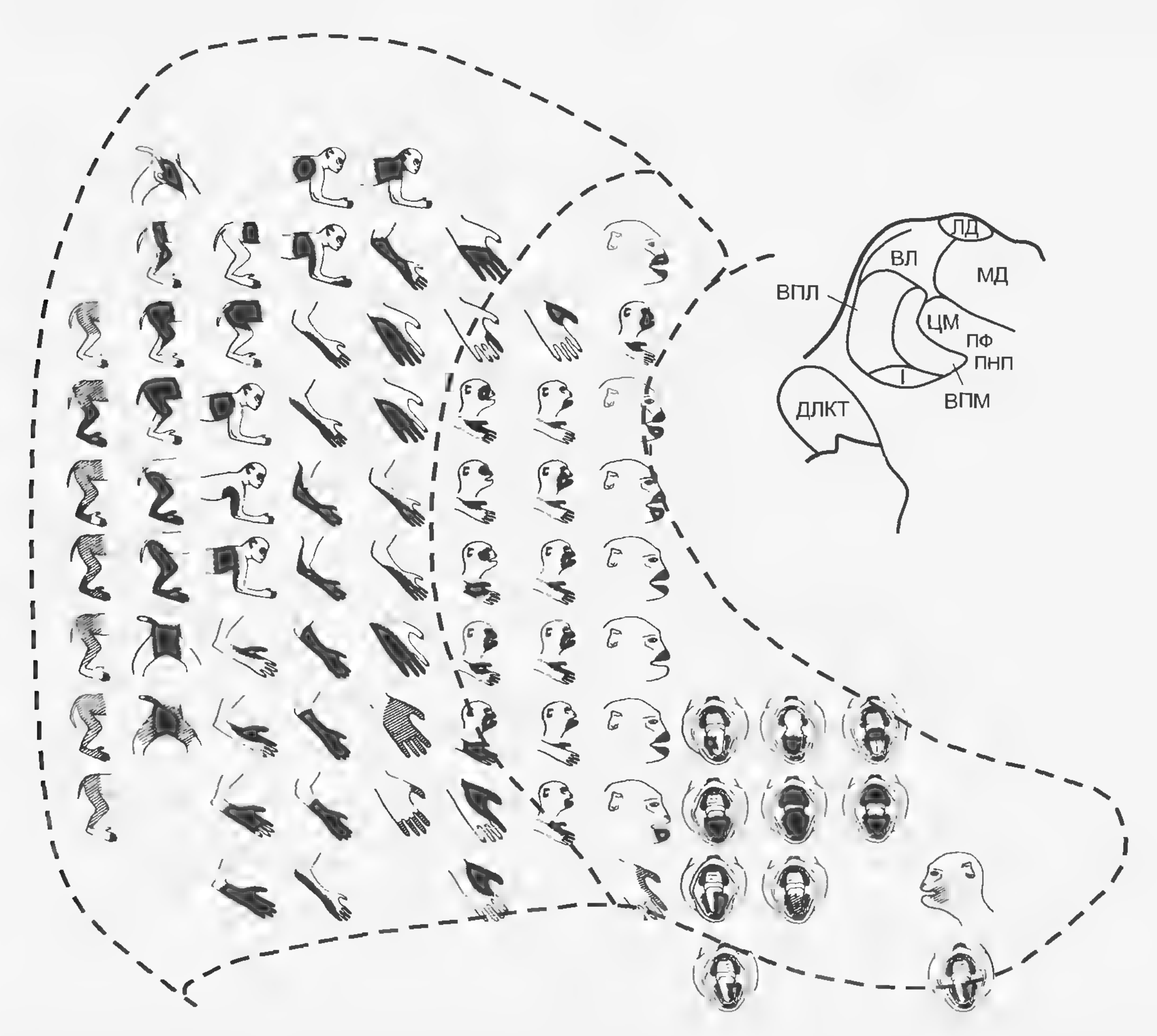


Рис. 34.10. Соматотопическая карта таламических ВПЛ- и ВПМ-ядер обезьяны. Регистрировалась активность от небольших групп нейронов; для картирования рецептивных полей применялись слабые механические стимулы. Фигурки означают локализацию рецептивных полей групп нейронов в ВПЛ- и ВПМ-ядрах таламуса (границы ядер очерчены прерывистыми линиями). Справа на схеме среза таламуса точками показаны места регистрации нейронной активности. Вентробазальный комплекс: ВПЛ — вентральное постеролатеральное ядро, ВПМ — вентральное постеромедиальное ядро; другие ядра таламуса: ВЛ — вентральное латеральное, ЛД — латеральное дорсальное, МД — медиальное дорсальное, ЦМ — центральное медианное, ПФ — парафасцикулярное; ДЛКТ — дорсальная часть латерального коленчатого тела; ПНП — поводково-ножковый путь (Mountcastle V.B., Henneman E.J. *Comp. Neurol.*, 97:409, 1952)

участвовать торможение таламических нейронов, опосредуемое возвратными путями ретикулярного ядра.

Спиноталамический тракт и часть тройнично-таламического пути, начинающаяся от спинального ядра тройничного нерва, посылают проекции к центральному латеральному ядру внутрипластинчатого комплекса таламуса. Внутрипластинчатые ядра не имеют соматотопической организации и диффузно проецируются в коре большого мозга, а также в базальных ганглиях. Возможно, проекции центрального латерального ядра в корковой зоне SI (см. ниже) участвуют в формировании в этой области реакции пробуждения и механизме избирательного внимания.

После разрушения ВПЛ- и ВПМ-ядер снижается чувствительность контралатеральной стороны туловища и лица. Дефицит касается главным образом сенсорных категорий, связанных с передачей информации по заднестолбовому медиальному лемнисковому тракту и эквивалентной ему системе тройничного нерва. Утрачивается и сенсорно-дискриминативный компонент болевой чувствительности, но при интактном медиальном таламусе сохраняется мотивационно-аффективный компонент, предположительно, благодаря медиальным спиноталамическим и спиноретикулоталамическим проекциям. У некоторых людей после повреждения соматосенсорного таламуса наступает синдром центральной боли, называемой таламической. Однако боль, не отличающаяся от таламической, может развиться и после повреждений ствола или коры мозга.

34.11.2. Соматосенсорная кора

Нейроны третьего порядка таламических ВПЛ- и ВПМ-ядер проецируются в соматосенсорной коре. Эти проекции получают, в основном, области коры, называемые зонами SI и SII. SI занимает значительную часть постцентральной извилины; SII находится по верхнему краю боковой борозды.

Корковая зона SI, как и соматосенсорная часть таламуса, организована соматотопически (рис. 34.11). **Корковая зона SII** тоже содержит соматосенсорную

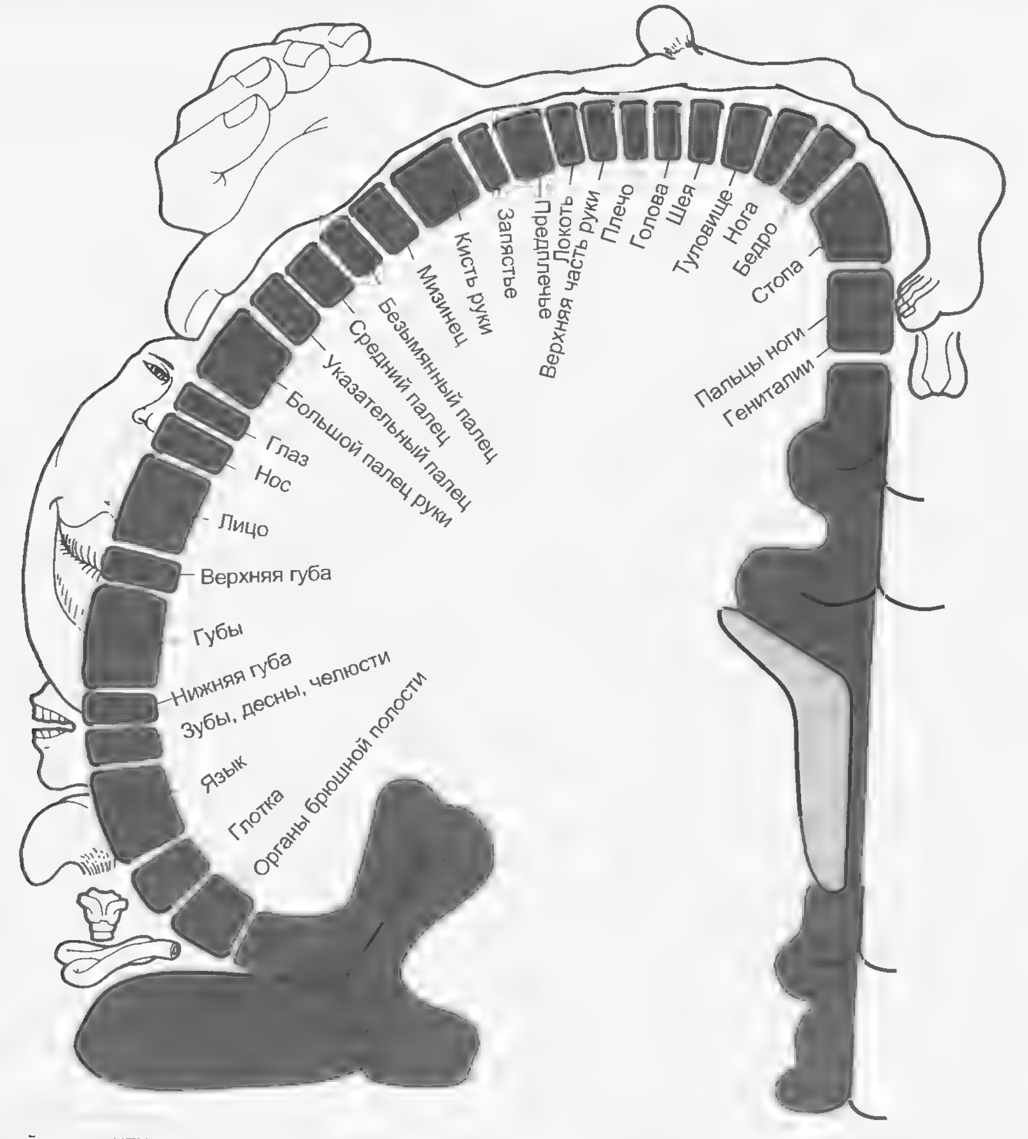


Рис. 34.11. Сенсорный гомункулус

карту, как и другие, хуже расшифрованные области коры. Представительство лица занимает боковую часть постцентральной извилины над боковой бороздой. Кисть и остальная часть руки представлены заднебоковой частью постцентральной извилины, а нижняя конечность – медиальной поверхностью полушария. Карта поверхности туловища и лица человека, находящаяся на постцентральной извилине, получила название **«сенсорный гомункулус»**. Изображения на этой карте непропорциональны, поскольку наибольший объем нервной ткани относится к областям тела с особенно плотной иннервацией – область вокруг рта, большой палец руки и остальные пальцы.

По существу, сенсорный гомункулус отражает пространственное кодирование соматосенсорной информации. Точки зоны SI соответствуют определенной локализации соматосенсорного стимула на поверхности туловища или лица. Таким образом, при активации определенных нейронов заднебоковой части постцентральной извилины мозг получает сообщение о стимуляции конкретной части тела.

Зона SI делится на несколько морфологических и функциональных участков, каждый из которых можно изобразить в виде соматотопической карты наподобие показанной на рис. 34.11. Такие участки были первоначально описаны Э. Бродманом, изучавшим организацию нейронов в различных слоях коры в препаратах, окрашенных по Нисслю. Поэтому участки стали известны как поля 3a, 3b, 1 и 2 по Бродману. Поля 3b и 1 – в основном представительство кожи, а поля 3a и 2 – мышц и суставов. Следовательно, определенные области коры специализируются на переработке тактильной и проприоцептивной информации. Они получают входы от определенных участков ВПЛ- и ВПМ-ядер (рис. 34.12). Так, сигналы кожных рецепторов конеч-

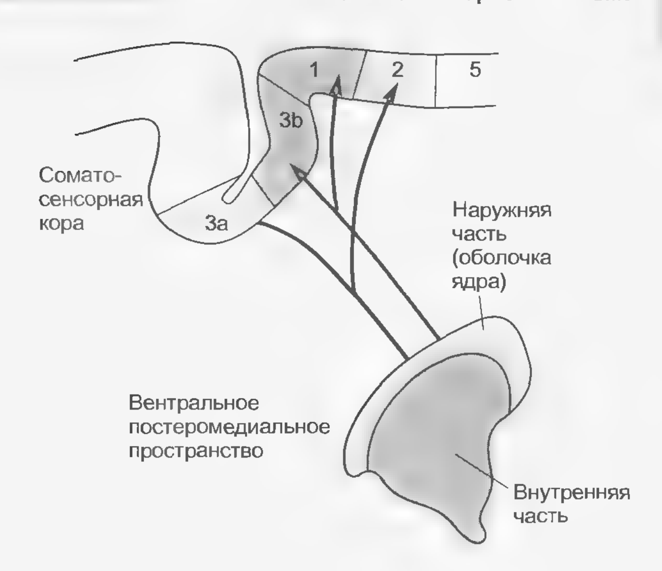


Рис. 34.12. Схема соотношения таламокортикальных проекций от ВПЛ-ядра таламуса к соматосенсорной коре. Его внутренняя часть проецируется первично на корковые поля 1 и 3b, наружная («оболочка») — на поля 2 и 3a (Jones E. G., Friedman D. P. *J. Neurophysiol.*, 48:521, 1982)

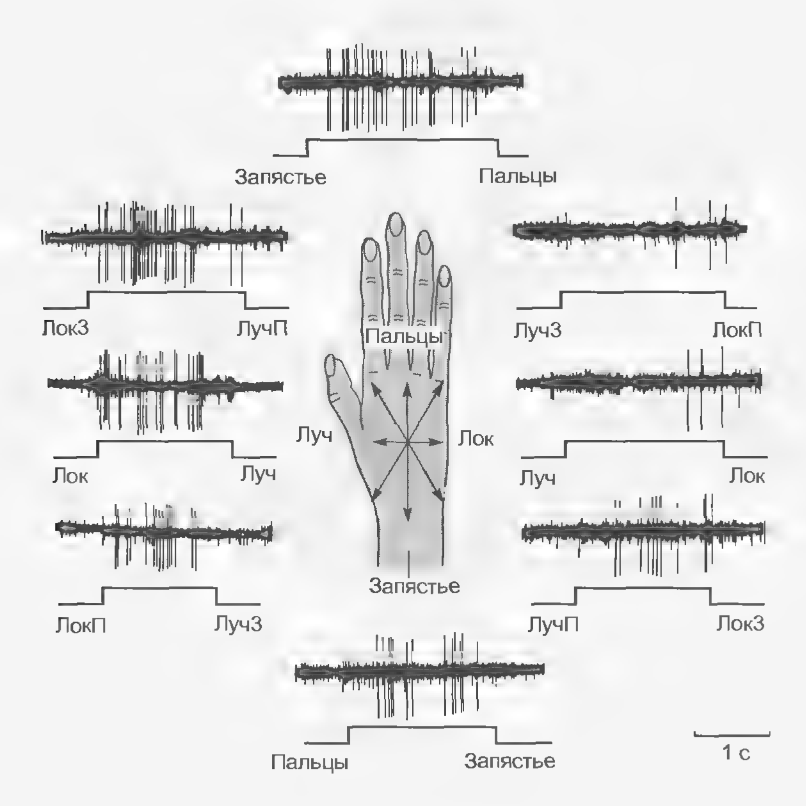


Рис. 34.13. Различение признаков нейронами коры. Регистрировалась активность нейронов соматосенсорной коры обезьяны Направление стимула изменялось так, как показывают стрелки на схеме руки (обозначения: Луч — лучевая сторона, Лок — локтевая сторона). Обратите внимание, что максимальный ответ наблюдался при движении стимула от локтевой стороны запястья (ЛокЗ) к лучевой стороне пальцев (ЛучП), а минимальный ответ — при движении стимула от лучевой стороны запястья (ЛучЗ) к локтевой стороне пальцев (ЛокП) (Constanzo R.M., Gardner E.P. *J. Neurophysiol.*, 43:1319, 1980)

ностей поступают от центральной глубинной части ВПЛ-ядра, а сигналы мышечных и суставных рецепторов — от его перицентральной «оболочки».

В каждом участке зоны SI все нейроны, расположенные друг под другом вдоль оси, перпендикулярной к поверхности коры, обладают близкими свойствами и примерно идентичными рецептивными полями. Следовательно, эта зона имеет **колончатую организацию**. Аналогичное вертикальное группирование нейронов выявлено и в других областях коры, получающих первичную сенсорную информацию, в частности в первичных проекционных зонах зрительного и слухового анализатора (см. гл. 35 и 36). Соседствующие колонки нейронов зоны SI могут перерабатывать информацию разной сенсорной модальности. Так, одна из колонок поля 3b может принимать сигналы от быстро адаптирующихся механорецепторов кожи, а смежная с ней — от медленно адаптирующихся механорецепторов.

SI не только выполняет первичную переработку соматосенсорной информации, но и создает предпосылки для высших этапов обработки, таких как различение признака. Например, определенные нейроны поля 1 предпочтительно отвечают на движение предмета по рецептивному полю в одном направлении, но не в противоположном (рис. 34.13). Такие нейроны, по-видимому, участвуют в различении направления стимула.

34.11.3. Ассоциативная кора

Зона SI связана со многими другими областями коры, в частности, с SII, двигательной корой, вторичными зонами сенсорной и двигательной коры, а также с теменной ассоциативной корой. Последняя получает входы и от других сенсорных систем, среди которых следует отметить зрительную. Главная функция теменной ассоциативной коры — обеспечивать чувство положения тела во внешнем пространстве. Например, она помогает координировать движения руки и глаза на контратеральной стороне. У человека задняя теменная кора недоминантного полушария вовлечена в пространственную ориентацию, тогда как в доминантном полушарии аналогичная область управляет речью (см. гл. 42).

Сенсорные последствия повреждения зоны SI у человека похожи на повреждения соматосенсорного таламуса. Однако чаще бывает поражена только часть коры, поэтому потеря чувствительности может ограничиваться, например, частью лица или нижней конечностью в зависимости от локализации патологического участка на карте сенсорного гомункулуса. Особенно сильно изменяются такие сенсорные модальности, как тактильная и проприоцепция. В частности, нарушаются графестезия и стереогноз. Болевая и температурная чувствительности страдают гораздо меньше, хотя после повреждения коры мозга возможны потеря болевой чувствительности или, наоборот, развитие синдрома центральной боли, аналогичного таламической.

При повреждении теменной ассоциативной коры недоминантного полушария нарушается способность к позиционированию тела во внешней среде. Больной не может правильно начертить геометрическую фигуру. Пытаясь, например, изобразить циферблат часов, он рисует все цифры на той половине окружности, которая соответствует здоровой стороне его мозга (**конструктивная апраксия**). Иногда больной не чувствует половину своего тела, контралатеральную повреждению (**синдром «игнорирования»**), на нее ему трудно надевать одежду. Он может испытывать затруднения при чтении карты, вождении транспорта и в других видах деятельности, требующих пространственной ориентации.

34.12. ЦЕНТРОБЕЖНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СОМАТОВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Сенсорный опыт не ограничивается пассивным восприятием окружающего. Обычно организм активно исследует среду своего пребывания. Чтобы различить ключевые тактильные признаки, человек ощупывает поверхность рукой; для распознавания ключевых зрительных признаков сканирует предметы глазами. Таким образом, часто сенсорная информация поступает благодаря деятельности двигательной системы. Кроме того, передача информации к сенсорным центрам мозга регулируется нисходящими системами, которые контролируют входы в мозг, фильтруя поступающие сенсорные сообщения. Значимая информация подвергается дальнейшей переработке, незначимая отвергается.

Тактильные и проприоцептивные соматосенсорные пути регулируются посредством нисходящих путей, которые начинаются в зоне SI и в двигательных областях коры. Так, кортикобульбарные проекции к ядрам заднего столба участвуют в регуляции сигналов сенсорного входа, передаваемых по заднестолбовому медиальному лемнисковому тракту.

Особое внимание следует уделить нисходящей системе, регулирующей передачу информации от ноцицепторов. Предполагается, что в некоторых ситуациях она подавляет слишком сильную боль. Хорошо известно, например, что солдаты на поле боя, жертвы несчастного случая и спортсмены во время соревнования нередко не чувствуют (или почти не чувствуют) боли от раны либо перелома. Позднее она появляется и усиливается. Хотя нисходящая система контроля боли входит в состав более общей системы центробежной регуляции, модулирующей все виды чувствительности, контроль боли биологически настолько важен, что соответствующая система рассматривается как особая **эндогенная система аналгезии**, т. е. внутренняя система подавления боли.

В эндогенной системе аналгезии участвуют несколько центров ствола мозга и нисходящих от этих центров путей. Так, раздражение околоводопроводно-

го серого вещества, голубого пятна и ядер шва продолговатого мозга угнетает активность ноцицептивных нейронов спинного мозга и ствола мозга, в том числе клеток спиноталамического и тройничноталамического трактов (рис. 34.14, *а*). Другие тормозные пути берут начало в сенсомоторной коре, гипоталамусе и ретикулярной формации.

Эндогенную систему аналгезии можно разделить на два компонента: опиоидный, нейромедиаторами и модуляторами которого служат опиоидные пептиды, и неопиоидный. Эндогенные опиоиды — это нейропептиды, активирующие определенные типы опиатных рецепторов. К ним относятся энкефалин, динорфин, β-эндорфин. Опиоидную аналгезию можно предотвратить или снять антагонистом наркотиков – налоксоном. Последнее вещество часто используется, чтобы выяснить, имеет ли аналгезия опиоидную природу.

Опиоидный компонент эндогенной системы аналгезии можно активировать путем введения морфина или других опиоидных лекарственных средств. Следовательно, биологический механизм одного из старейших медицинских способов устранения боли основан на включении системы сенсорного контроля. Для эффекта опиоидов характерно подавление нейронной активности в ноцицептивных путях. Существуют две мишени угнетающего действия опиоидов: пресинаптическая и постсинаптическая (рис. 34.14, *б*). Пресинаптически действуя на афферентные ноцицептивные терминали, они предотвращают высвобождение возбуждающих нейромедиаторов, таких как вещество Р. Постсинаптическое действие основано на генерировании тормозного постсинаптического потенциала. Каким образом тормозной нейромедиатор может активировать нисходящие пути? Существует предположение, что нисходящая система подавления боли находится под тоническим ингибиторным контролем со стороны тормозных интернейронов среднего и продолговатого мозга. Действие опиоидов заключается в подавлении тормозных интернейронов и, таким образом, растормаживании нисходящих путей подавления боли.

В некоторых проводящих путях эндогенной системы аналгезии опиоиды не являются нейромедиаторами, они не чувствительны к налоксону. Один из способов включения путей неопиоидной аналгезии — это переживаемый организмом стресс. Такая система подавления боли называется **аналгезией, индуцируемой стрессом**.

Многие нейроны ядер шва высвобождают в качестве нейромедиатора серотонин. Он вызывает торможение ноцицептивных нейронов и, видимо, выполняет важную роль в эндогенной системе аналгезии. Другие нейроны ствола мозга высвобождают в спинной мозг катехоламины – норадреналин и адреналин, которые тоже ингибируют активность ноцицептивных нейронов. Следовательно, катехоламинергические нейроны могут вносить свой вклад в эндогенную аналгезию. Кроме того, эти моноаминовые нейромедиаторы взаимодействуют с эндогенными опиоидами. Без сомнения, в системе аналгезии участвует много других

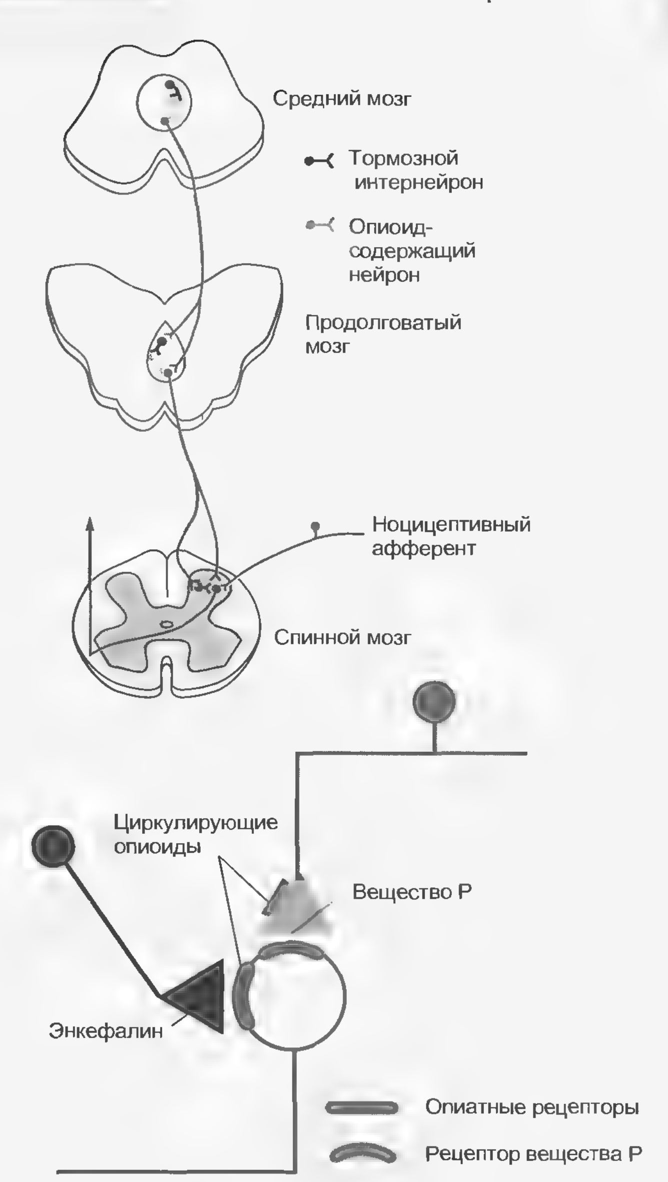


Рис. 34.14. (*а*) Схема нейронной организации эндогенной системы аналгезии. Нейроны, находящиеся в околоводопроводном сером веществе среднего мозга, вызывают активацию клеток нисходящего пути от ядер шва, а те оказывают тормозное влияние на спинальные нейроны, в том числе нейроны спиноталамического тракта. На всех уровнях системы в ее деятельности участвуют интернейроны, содержащие опиоидные вещества. (*б*) Возможные пре- и постсинаптические мишени действия энкефалина. Воздействуя на пресинаптические окончания ноцицептивных афферентов, он может предотвращать высвобождение из них вещества Р (Henry J.L. In: Porter R., O'Connor M., editors. *Ciba Foundation Symposium 91*, London, 1982, Pitman)

веществ. Есть данные о том, что опиоидную аналгезию могут предотвращать эндогенные антагонисты опиатных рецепторов.

Резюме

1. Сенсорные проводящие пути состоят из последовательно связанных между собой нейронов. Клеточные тела нейронов первого порядка находятся в ганглиях сенсорных (афферентных)

рентных) нервов: периферический отросток аксона этих нейронов образует связь с сенсорным рецептором, а центральный отросток — с нейроном второго порядка. Нейроны высшего порядка расположены в таламусе и в коре мозга.

2. В коже присутствуют механорецепторы, терморецепторы и ноцицепторы. Механорецепторы делятся на быстро и медленно адаптирующиеся. Терморецепторы — на холодовые и тепловые. Aδ-ноцицепторы и C-полимодальные ноцицепторы могут сенситизироваться под влиянием веществ, которые высвобождаются из поврежденных клеток. В мышцах, суставах и внутренних органах содержатся механорецепторы и ноцицепторы.

3. Спиноцервикальный тракт, постсинаптический проводящий путь заднего столба и часть дорсального спиномозжечкового тракта, которая переключается в ядре z, составляют систему, действующую параллельно заднестолбовому медиальному лемнисковому тракту. Эти проводящие пути спинного мозга передают сигналы дрожания — вибрации, прикосновения — давления и проприоцепции.

4. В состав спиноталамического тракта входят нейроны болевой, температурной и тактильной чувствительности. Их клеточные тела находятся преимущественно в заднем роге. Аксоны этих нейронов переходят на другую сторону спинного мозга, поднимаются в составе переднебокового канатика и образуют синапсы в ВПЛ-ядре и внутрипластинчатых ядрах таламуса. Эквивалентный проводящий путь — тройничный, переключается в спинальном ядре тройничного нерва — проходит к контралатеральным ядрам таламуса, ВПМ- и внутрипластинчатым ядрам.

5. Факт переключения спиноталамического тракта в ВПЛ-ядре помогает объяснить сенсорно-дискриминативные аспекты боли. Параллельно функционируют ноцицептивные пути переднебокового канатика — спиноретикулярный и спиномезенцефалический тракты, которые вместе со спиноталамическими проекциями к медиальному таламусу обеспечивают мотивационно-аффективные аспекты боли.

6. Отраженная боль объясняется конвергенцией входов к нейронам спиноталамического тракта от стенки тела и от внутренних органов. При повреждении периферического нерва или центрального ноцицептивного пути может возникать неврогенная боль, такая как фантомная боль после ампутации конечности или таламическая боль.

7. ВПЛ- и ВПМ-ядра таламуса организованы соматотопически и содержат локальные тормозные нейронные цепи. В соматосенсорной коре находятся зоны SI и SII, тоже имеющие соматотопическую организацию. SI подразделяется на поля, нейроны которых обрабатывают информацию, относящуюся к разным сенсорным модальностям. Она содержит колонки нейронов, характеризующихся идентичными рецептивными полями и однотипными реакциями. Некоторые нейроны зоны SI участвуют в различении признака. Теменная ассоциативная кора обеспечивает чувство позиционирования тела во внешнем пространстве.

8. Передача информации в соматосенсорных путях регулируется нисходящими системами. Эндогенная система аналгезии регулирует передачу ноцицептивных сигналов; в регуляции участвуют такие нейромедиаторы, как опиоидные пептиды, норадреналин и серотонин.

Вопросы для повторения

1. Какие типы кожных механорецепторов ответственны за сигналы трепетания и вибрации?

2. Каковы особенности импульсации холодовых рецепторов?

3. Из каких пластин серого вещества состоит задний рог спинного мозга? В какой пластине оканчиваются первичные афферентные волокна от ноцицепторов?

4. Перечислите основные постулаты теории воротного контроля боли. Какие положения этой теории не удалось подтвердить?

5. Что означают карты сенсорного гомункулуса для таламических ВПЛ- и ВПМ-ядер, а также для соматосенсорной коры?

35 ГЛАВА ЗРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Эволюционный процесс связан с цефализацией, в результате которой развиваются специализированные сенсорные органы и соответствующие им системы головного мозга. Сенсорные системы — зрительная, слуховая, вестибулярная, обонятельная и вкусовая, позволяют организму различать и анализировать световые, звуковые и химические сигналы из внешней среды, а также ощущать пространственное положение своей головы. Эта глава посвящена зрительной системе. В последующих рассматриваются функции, опосредуемые восьмой парой черепных нервов (слух и вестибулярная чувствительность), а также химическая чувствительность.

35.1. ФУНКЦИИ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Зрение — один из самых важных сенсорных процессов у человека. Именно от него и слуха прежде всего зависит общение людей. Зрение развилось как основной вид чувствительности у древесных приматов; одновременно снизилась значимость обоняния. Противоположная тенденция – преобладание роли обоняния прослеживается у грызунов.

Зрительная система различает и интерпретирует световые (оптические) стимулы. Эффективные световые стимулы для позвоночных – электромагнитные волны длиной от 400 до 750 нм; они составляют диапазон волн **видимого света**.

Глаз различает две характеристики света: **яркость** (освещенность) и **длину волны** (цвет). Лучи света входят в глаз и попадают на **фоторецепторы** специализированного сенсорного эпителия глазного дна – **сетчатки**, содержащей два вида фоторецепторов – палочки и колбочки. **Палочки** имеют низкий порог различения света и лучше работают при слабом освещении (**скотопическое зрение**). Они не участвуют в восприятии четких изображений предметов или их цвета. **Колбочки**, наоборот, не столь чувствительны к свету и функционируют главным образом в условиях дневного освеще-

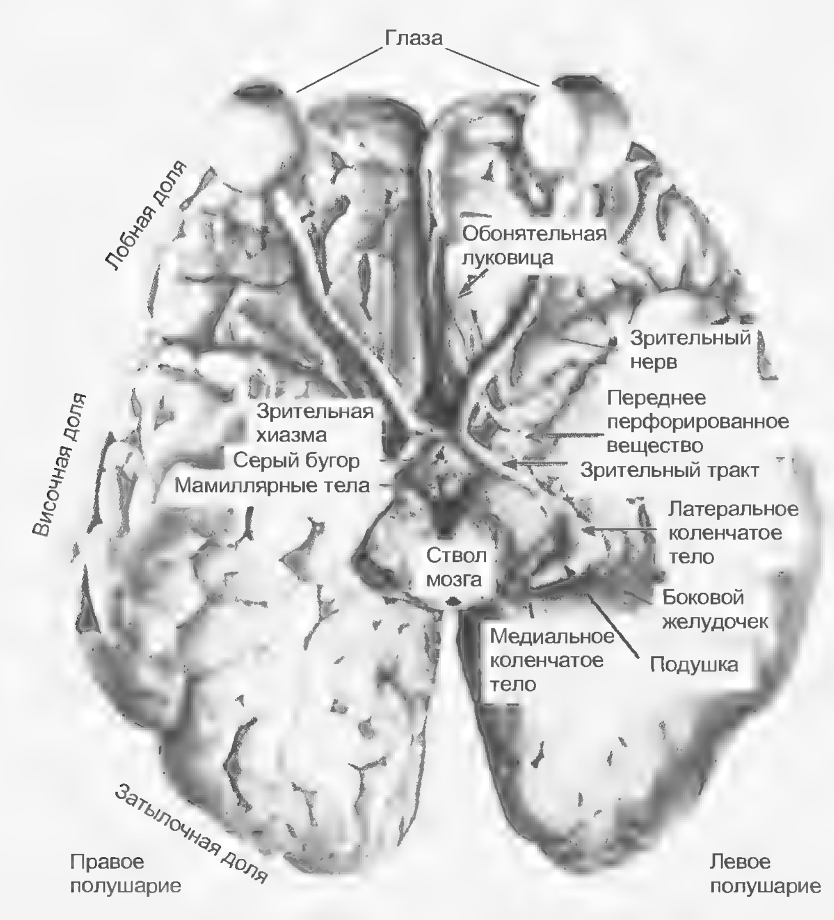


Рис. 35.1. Структуры зрительной системы (вид с вентральной поверхности головного мозга). В состав зрительной системы входят глаза, зрительные нервы, зрительный перекрест (хиазма), зрительные тракты и латеральные коленчатые тела (Polak S *The vertebrate visual system*. Chicago, 1957, University of Chicago Press)

ния (**фотопическое зрение**), обеспечивая высокую остроту зрения и восприятие цвета.

Обработку информации осуществляют интернейроны сетчатки, а выходные сигналы направляются к мозгу по аксонам ганглиозных клеток. Аксоны включаются в состав зрительных нервов; некоторые из них переходят на противоположную сторону мозга в зрительном перекресте (хиазме), а другие остаются на той же. После зрительной хиазмы аксоны ганглиозных клеток сетчатки идут в составе зрительных трактов и оканчиваются синапсами на нейронах ядер мозга (рис. 35.1). Главный зрительный путь человека проходит через дорсальную часть латерального коленчатого тела (ЛКТ) таламуса. Это ядро проецируется через зрительную лучистость к зрительным областям коры больших полушарий. Другие пути, не проходящие через ЛКТ, переключаются в верхнем холмике, претектальной области и гипоталамусе. Они участвуют соответственно в ориентации глаз, регуляции диаметра зрачка и циркадианных ритмах.

35.2. СТРОЕНИЕ ГЛАЗА

Стенка глаза состоит из трех концентрических слоев (оболочек) (рис. 35.2). Наружный опорный слой, или фиброзная оболочка, включает в себя прозрачную **роговицу** с ее эпителием, **конъюнктиву** и непрозрачную **склеру**. В среднем слое, или сосудистой оболочке, находятся радужная оболочка (радужка) и собственно сосудистая оболочка (chorioidea). В **радужной оболочке** присутствуют радиальные и кольцевые гладкие мышечные волокна, образующие дилататор и сфинктер зрачка (рис. 35.3). В **сосудистой оболочке** (хороиде) находятся пигмент и множество кровеносных сосудов, питающих внешние слои сетчатки. Внутренний нервный слой стенки глаза, или сетчатка, содержит палочки и колбочки и выстилает всю внутреннюю поверхность глаза, за исключением «слепого пятна» — **диска зрительного нерва** (см. рис. 35.2), к которому сходятся аксоны ганглиозных клеток сетчатки, образуя зрительный нерв. Наиболее высокая острота зрения — в центральной части сетчатки, так называемом **желтом пятне** (macula lutea). Его середина вдавлена в виде **центральной ямки** (fovea centralis) — зоны фокусирования зрительных изображений. Внутренняя часть сетчатки питается за счет ветвей ее центральных сосудов (артерий и вен), которые идут вместе со зрительным нервом, затем в области диска разветвляются и расходятся по внутренней поверхности сетчатки (рис. 35.4), не задевая желтое пятно.

Кроме сетчатки в глазу находятся другие образования: **хрусталик** — линза, фокусирующая свет на сетчатке; **пигментный слой**, ограничивающий рассеяние света; **водянистая влага** и **стекловидное тело**. Водянистая влага — это жидкость, составляющая среду передней и задней камер глаза, а стекловидное тело заполняет внутреннее пространство глаза за хрусталиком. Оба вещества способствуют поддержанию формы глаза. Водянистая влага секретируется ресничным эпителием задней камеры, затем циркулирует через зрачок в переднюю камеру, а оттуда попадает через **шлеммов**

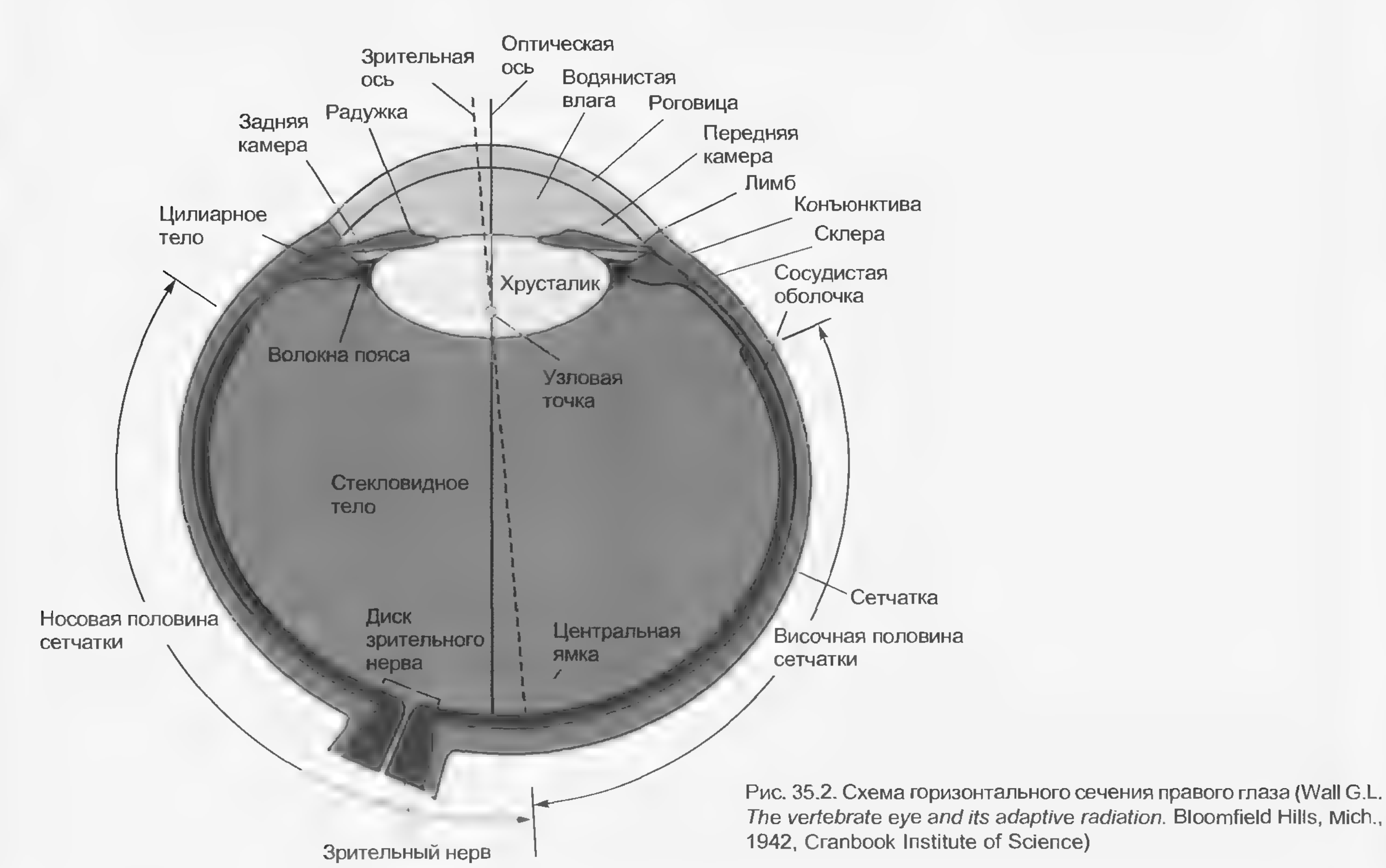


Рис. 35.2. Схема горизонтального сечения правого глаза (Wall G.L. *The vertebrate eye and its adaptive radiation.* Bloomfield Hills, Mich., 1942, Cranbook Institute of Science)

канал в венозный кровоток (см. рис. 35.3). От нее зависит внутриглазное давление, которое в норме не должно превышать 22 мм рт. ст. Стекловидное тело — это гель, состоящий из внеклеточной жидкости с коллагеном и гиалуроновой кислотой; в отличие от водянистой влаги оно заменяется очень медленно.

Если поглощение водянистой влаги нарушается, внутриглазное давление возрастает и развивается глаукома. Как следствие, затрудняется кровоснабжение сетчатки и глаз может ослепнуть.

Ряд функций глаза зависит от деятельности мышц. Наружные глазные мышцы, прикрепленные вне глаза, направляют движения глазных яблок к зрительной мишени (см. гл. 39). Они иннервируются **глазодвигательным** (n. oculomotorius), **блоковым** (n.trochlearis) и **отводящим** (n.abducens) **нервами**. Существуют также внутренние глазные мышцы. Благодаря мышцам, расширяющей (**дилататор**) и суживающей (**сфинктер**) зрачок, радужка действует как диафрагма и регулирует диаметр зрачка аналогично устройству отверстия фотокамеры, контролирующему количество входящего света. Дилататор активируется симпатической, а сфинктер — парасимпатической нервной системой (через систему глазодвигательного нерва).



Рис. 35.3. Строение передней части глаза в области лимба (соединения роговицы и склеры), цилиарного тела и хрусталика (Davson H. *The eye*. Ed.2, vol. 1, New York, 1969, Academic Press)

Рис. 35.4. Задняя поверхность (дно) глаза человека (вид в офтальмоскоп) Ветви центральных артерий и вен выходят из области диска зрительного нерва. Недалеко от диска зрительного нерва с височной его стороны находится центральная ямка. Обратите внимание на распределение аксонов ганглиозных клеток (тонкие линии), сходящихся в диске зрительного нерва (Polak S. *The vertebrate visual system*. Chicago, 1957, University of Chicago Press)

Форма хрусталика тоже определяется работой мышц. Он подвешен и удерживается на своем месте позади радужки с помощью волокон **цилиарного** (ресничного, или циннова) **пояска**, прикрепленных к капсуле зрачка и к **цилиарному телу**. Хрусталик окружен волокнами цилиарной мышцы, действующей как сфинктер. Когда они расслаблены, натяжение волокон пояска растягивает хрусталик, сплющивая его. Сокращаясь, цилиарная мышца противодействует натяжению этих волокон, что позволяет эластичному хрусталику принять более выпуклую форму. Она активируется парасимпатической нервной системой (через систему глазодвигательного нерва).

35.3. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПОГЛОЩЕНИЯ СВЕТА ГЛАЗОМ

Свет проникает в глаз через роговицу и проходит через последовательно расположенные прозрачные жидкости и структуры: роговицу, водянистую влагу, хрусталик и стекловидное тело. Их совокупность называется **диоптрическим аппаратом**. В нормальных условиях происходит **рефракция** (преломление) лучей света от зрительной мишени роговицей и хрусталиком, так что лучи фокусируются на сетчатке. Преломляющая сила роговицы (основного рефракционного элемента глаза) равна 43 диоптриям*. Выпуклость хрусталика может изменяться, и его преломляющая сила варьируется между 13 и 26 диоптриями. Благодаря этому хрусталик обеспечивает аккомодацию глазного яблока к объектам, находящимся на близком или далеком расстоянии. Когда, например, лучи света от удаленного объекта входят в нормальный глаз (с расслабленной цилиарной мышцей), мишень оказывается на сетчатке в фокусе. Если же глаз направлен на ближний объект, они фокусируются позади сетчатки (т. е. изображение на ней расплывается), пока не произойдет аккомодация. Цилиарная мышца сокращается, ослабляя натяжение волокон пояска; кривизна хрусталика увеличивается, и в результате изображение фокусируется на сетчатке.

Роговица и хрусталик вместе составляют выпуклую линзу. Лучи света от объекта проходят через узловую точку линзы и образуют на сетчатке перевернутое изображение, как в фотоаппарате. Сетчатку можно сравнить с фотопленкой, поскольку обе они фиксируют зрительные изображения. Однако сетчатка устроена гораздо сложнее. Она обрабатывает непрерывную по-

* Диоптрия — единица преломляющей (оптической) силы, равная обратной величине фокусного расстояния линзы (хрусталика), заданного в метрах.

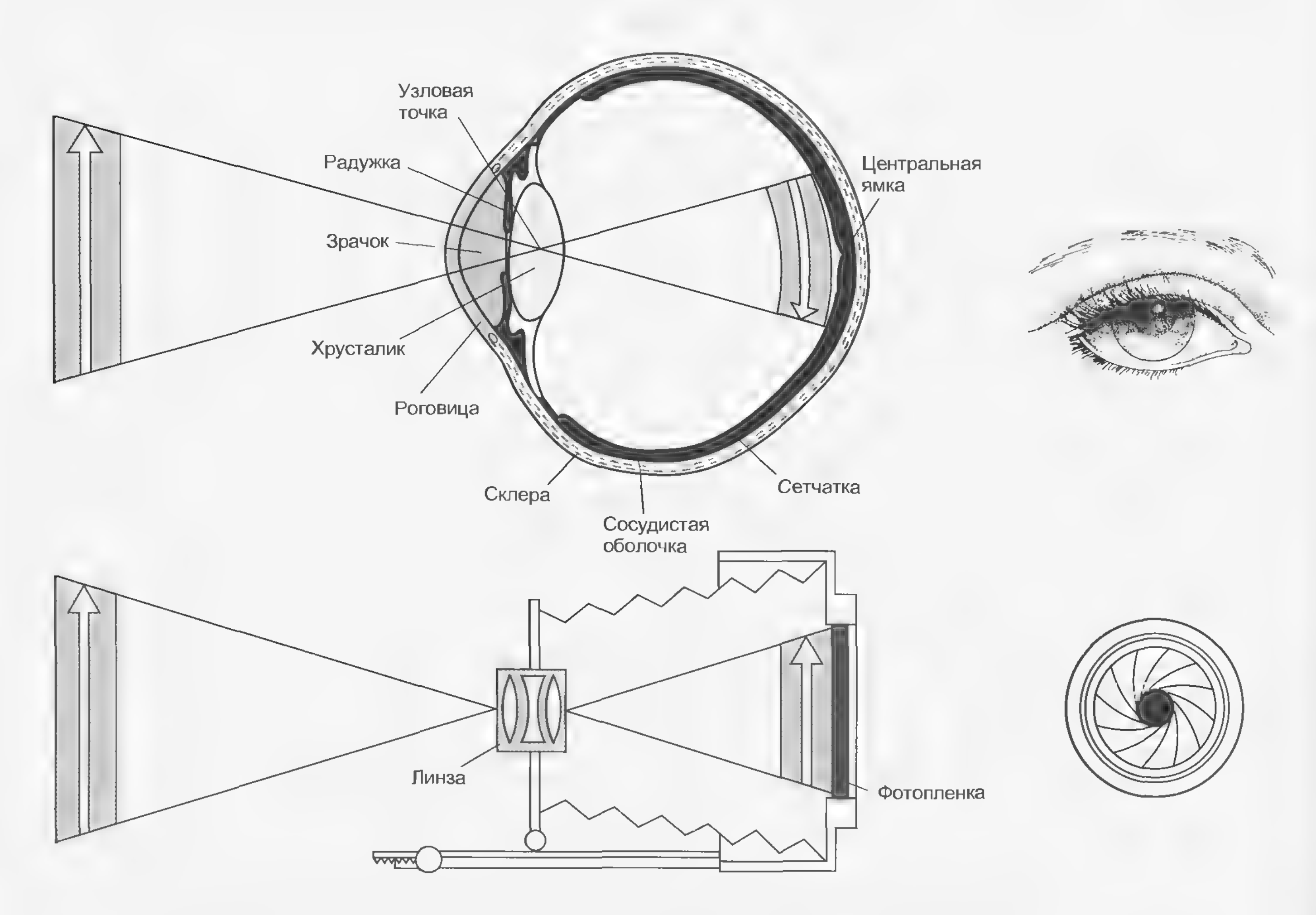


Рис. 35.5. Сходство между оптическими системами глаза и фотоаппарата (Wald G. *Sci. Am.*, 183:32, 1950)

следовательность изображений, а также посылает в мозг сообщения о перемещениях зрительных объектов, угрожающих признаках, периодической смене света и темноты и другие зрительные данные о внешней среде.

Хотя оптическая ось человеческого глаза проходит через узловую точку хрусталика и точку сетчатки между центральной ямкой и диском зрительного нерва (см. рис. 35.2), глазодвигательная система ориентирует глазное яблоко на участок объекта, называемый **точкой фиксации**. От этой точки луч света идет через узловую точку и фокусируется в центральной ямке; таким образом, он проходит вдоль зрительной оси. Лучи от остальных участков объекта фокусируются в области сетчатки вокруг центральной ямки (рис. 35.5).

Фокусирование лучей на сетчатке зависит не только от хрусталика, но и от радужки. Как отмечалось выше, та выполняет роль диафрагмы фотоаппарата и регулирует не только количество света, поступающего в глаз, но, что еще важнее, глубину зрительного поля и сферическую аберрацию хрусталика. При уменьшении диаметра зрачка глубина зрительного поля возрастает и лучи света направляются через центральную часть зрачка, где сферическая аберрация минимальна. Изменения диаметра зрачка происходят автоматически (т. е. рефлекторно) при настройке (аккомодации) глаза на рассматривание близких предметов. Следовательно, во время чтения или другой деятельности глаз, связанной с различением мелких объектов, качество изображения улучшается с помощью оптической системы глаза. На качество изображения влияет еще один фактор - рассеивание света. Оно минимизируется путем ограничения пучка света, а также его поглощения пигментом сосудистой оболочки и пигментным слоем сетчатки. В этом отношении глаз снова напоминает фотоаппарат. Там рассеивание света тоже предотвращается посредством ограничения пучка лучей и его поглощения черной краской, покрывающей внутреннюю поверхность камеры.

Фокусирование изображения нарушается, если размер зрачка не соответствует преломляющей силе диоптрического аппарата. При **миопии** (близорукости) изображения удаленных объектов фокусируются перед сетчаткой, не доходя до нее (рис. 35.6). Дефект корректируется с помощью вогнутых линз. И наоборот, при **гиперметропии** (дальнозоркости) изображения далеких предметов фокусируются позади сетчатки. Чтобы устранить проблему, нужны выпуклые линзы (см. рис. 35.6). Правда, изображение можно временно сфокусировать за счет аккомодации, но при этом утомляются цилиарные мышцы и глаза устают. При **астигматизме** возникает асимметрия между радиусами кривизны поверхностей роговицы или хрусталика (а иногда сетчатки) в разных плоскостях. Для коррекции используются линзы со специально подобранными радиусами кривизны.

Упругость хрусталика с возрастом постепенно снижается. Падает эффективность его аккомодации при рассматривании близких предметов (**пресбиопия**). В молодом возрасте преломляющая сила хрусталика может меняться в широком диапазоне, вплоть до 14 диоптрий. К 40 годам этот диапазон уменьшается вдвое, а после 50 лет — до 2 диоптрий и ниже. Пресбиопия корректируется выпуклыми линзами.

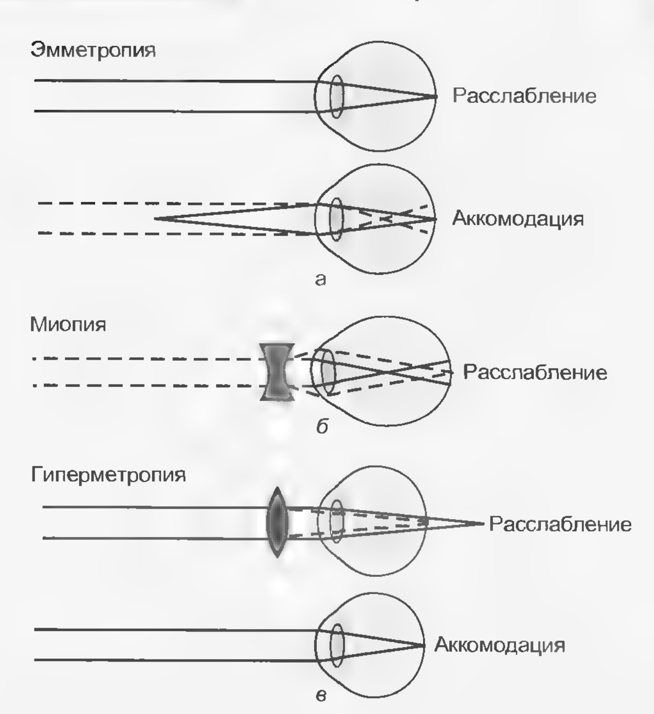


Рис. 35.6. Аккомодация и ее нарушения. (*а*) Эмметропия — нормальная аккомодация глаза. Лучи света от удаленного зрительного объекта фокусируются на сетчатке (верхняя схема), а фокусирование лучей от близкого объекта происходит в результате аккомодации (нижняя схема). (*б*) Миопия. Изображение удаленного зрительного объекта фокусируется впереди сетчатки, для коррекции нужны вогнутые линзы. (*в*) Гиперметропия. Изображение фокусируется позади сетчатки (верхняя схема), для коррекции требуются выпуклые линзы (нижняя схема)

35.4. СЕТЧАТКА

35.4.1. Слои сетчатки

Сетчатка состоит из 10 слоев (рис. 35.7). Сразу под сосудистой оболочкой находится слой пигментных эпителиальных клеток (слой 1). Как уже упоминалось, **пигментный эпителий** поглощает лучи света, уменьшая их рассеивание. Отростки пигментных клеток, похожие на щупальцы, проникают в **рецепторный слой** (слой 2) и охватывают наружные сегменты палочек и колбочек, предотвращая поперечное рассеивание света между фоторецепторами. Кроме того, они, по-видимому, выполняют механическую функцию, поддерживая контакт между слоями 1 и 2. Другие важные функции пигментных клеток — фагоцитоз постоянно отделяющихся концов наружных сегментов палочек и возвращение метаболизированного зрительного пигмента в такую форму, которая может вновь использоваться после ее обратного транспорта в фоторецепторы.

Наружные и внутренние сегменты фоторецепторов составляют в сетчатке слой 2 (см. рис. 35.7).

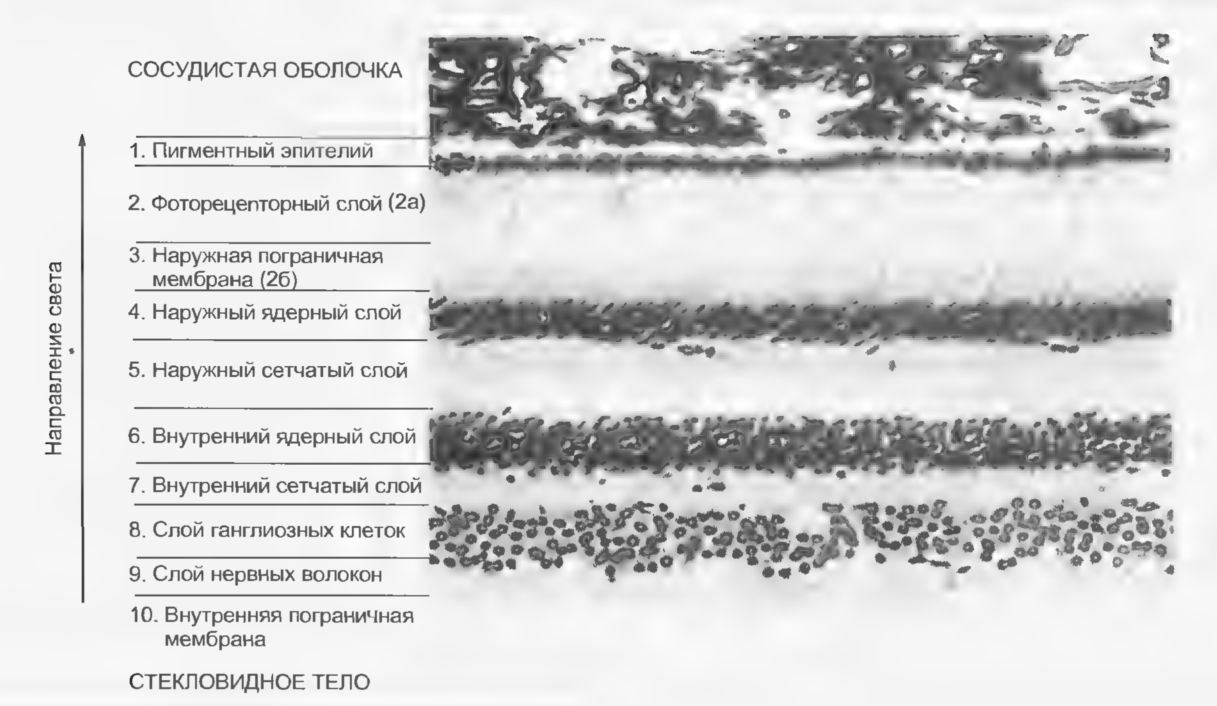


Рис. 35.7. Слои сетчатки (глаз макаки). Стрелка слева показывает направление света, падающего на сетчатку (микрофотография, окрашивание по Ниcслю; с любезного разрешения R.E. Weller)

Место соединения слоев 1 и 2 соответствует поверхности смыкания передней и задней стенки глазного бокала эмбриона. Из-за структурной непрочности этого соединения они могут расходиться, что приводит к **отслоению сетчатки**. При этом зрение резко ухудшается вследствие ее смещения с плоскости, где фокусируется изображение. Постепенно фоторецепторы могут дегенерировать, поскольку питаются через сосудистую оболочку (в рецепторном слое кровеносных сосудов нет).

Фоторецепторы образуют хорошо структурированную поверхность, на которую падает свет. Луч света от каждой точки зрительного объекта попадает на определенный фоторецептор (по принципу «один к одному»). Следовательно, для нормального зрения должна поддерживаться геометрическая организация сетчатки, в особенности распределение фоторецепторов. Важную роль при этом играют глиальные клетки сетчатки – **мюллеровы клетки**. Они ориентированы перпендикулярно к поверхности сетчатки, параллельно лучам света. Наружные концы мюллеровых клеток образуют плотные соединения с внутренними сегментами фоторецепторов. Эти многочисленные соединения выглядят под световым микроскопом как сплошная поверхность, получившая название **наружной пограничной мембраны** (слой 3).

К наружной пограничной мембране примыкает **наружный ядерный слой** (слой 4); он состоит из ядросодержащих частей палочек и колбочек.

Следующий слой сетчатки — **наружный сетчатый** (слой 5). Это синаптическая зона, где пресинаптические окончания фоторецепторов образуют контакты с постсинаптическими элементами вставочных нейронов сетчатки, в том числе биполярных и горизонтальных клеток.

Слой 6 — **внутренний ядерный**, состоит из ядросодержащих тел клеток нескольких типов — интернейронов (биполярных, горизонтальных, амакриновых и интерплексиформных клеток), а также мюллеровых клеток.

Слой 7 — **внутренний сетчатый**. Это еще одна синаптическая зона. Здесь находятся пре- и постсинаптические элементы аксонов вставочных нейронов (биполярных и амакриновых клеток) и постсинаптические элементы ганглиозных клеток.

Слой ганглиозных клеток (слой 8) обеспечивает выход зрительной информации из сетчатки к головному мозгу.

Аксоны ганглиозных клеток сетчатки составляют **слой зрительных волокон** (слой 9). Они идут по ее поверхности, прилегающей к стекловидному телу, обходя желтое пятно, входят в диск зрительного нерва и покидают глаз в составе этого нерва. Участки аксонов ганглиозных клеток, находящиеся в слое 9, немиелинизированы; они покрываются миелиновой оболочкой после того, как войдут в диск зрительного нерва и сам нерв. Отсутствие миелина в аксонах сетчатки позволяет лучам света проникать через внутреннюю часть сетчатки без существенного искажения.

Последний слой сетчатки (слой 10), **внутренняя пограничная мембрана**, образован отростками мюллеровых клеток.

35.4.2. Структура фоторецепторов: палочки и колбочки

К фоторецепторам относятся палочки и колбочки. Каждая рецепторная клетка состоит из клеточного тела, внутреннего и наружного сегментов, образующих

слой 2, и из синаптического окончания (рис. 35.8). У палочек наружные сегменты длиннее, чем у колбочек, и содержат стопки свободно плавающих мембранных дисков с большим количеством молекул родопсина (10^8 на наружный сегмент палочки). В наружных сегментах колбочек тоже находятся мембранные диски со светочувствительным пигментом. Однако эти сегменты более короткие и мембраны их дисков представляют собой инвагинации клеточной мембраны. В палочках гораздо больше фотопигмента, чем в колбочках. Этим отчасти объясняется их более высокая чувствительность к свету. Реакцию палочки может вызвать единственный фотон света, тогда как для ответа колбочки требуется несколько сотен фотонов.

Внутренние сегменты фоторецепторов соединяются с наружными посредством цилии — видоизмененной реснички, в которой расположены девять пар микротрубочек, но нет двух центральных пар, характерных для большинства ресничек. Во внутренних сегментах содержатся органоиды, в том числе многочисленные митохондрии.

Фотопигмент синтезируется во внутреннем сегменте рецепторных клеток и поступает в мембрану наружного сегмента. В палочках пигмент включается во



Рис. 35.8. Палочки и колбочки. Две нижние схемы — строение палочки и колбочки. Две верхние — более детальная структура наружного сегмента

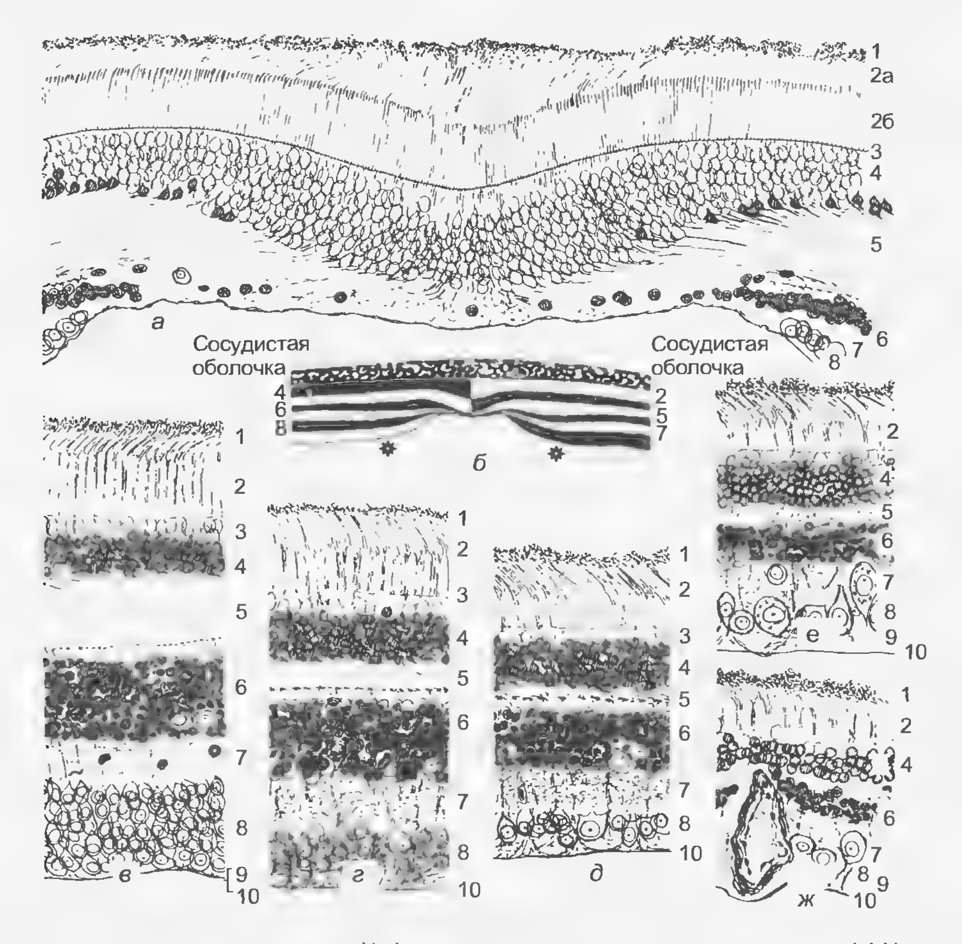


Рис. 35.9. Срез через зрительную ямку сетчатки макаки. Цифры соответствуют номерам слоев сетчатки. (*а*) Центральная ямка. Почти все клеточные элементы, кроме фоторецепторов, смещены к периферии, так что получается углубление. У обезьяны (как и у человека) в области центральной ямки находятся только колбочки (неокрашенные клеточные тела — слой 4), но не палочки (окрашенные клеточные тела — слой 4). Плотность распределения рецепторов возрастает за счет длинных тонких образований — наружных сегментов колбочек. (*б*) Схематическое изображение центральной ямки и слоев сетчатки. Звездочками справа и слева обозначены границы ямки; здесь мы не видим палочек. (*в—ж*) Срезы сетчатки по мере продвижения к периферии. Обратите внимание, что толщина сетчатки и количество клеток увеличиваются при большом эксцентриситете (Polak S. *The vertebrate visual system*. Chicago, 1957, University of Chicago Press)

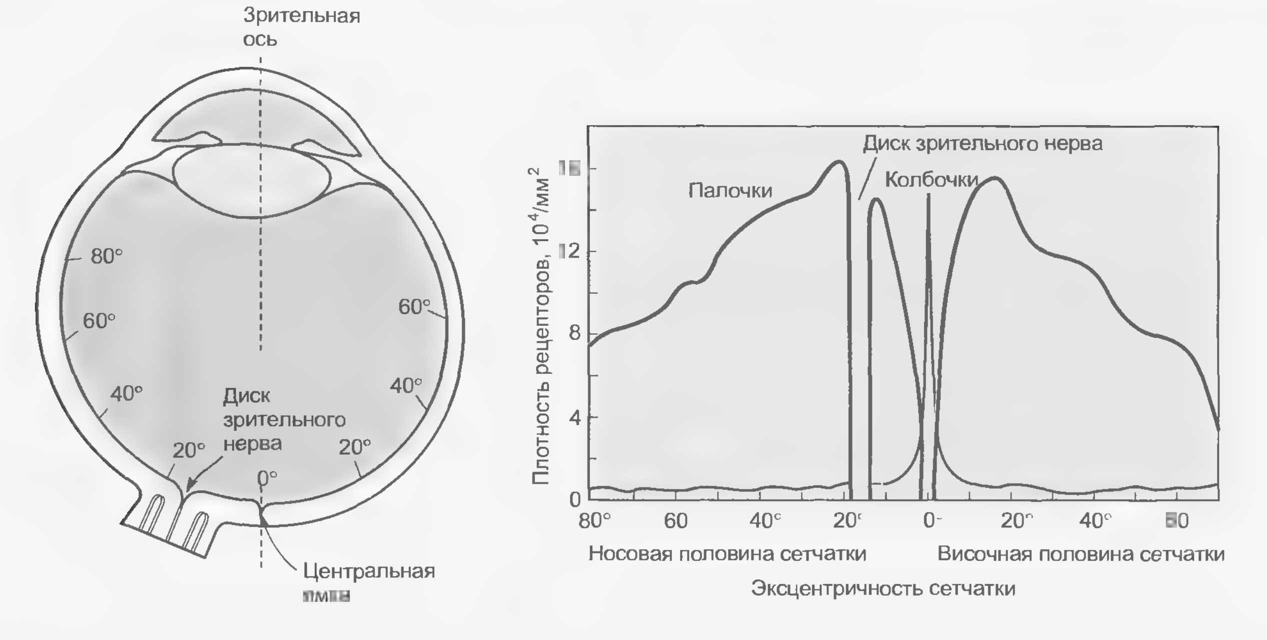


Рис. 35.10. Слева — локализация центральной ямки (0°) и различных областей сетчатки по отношению к ней (в градусах эксцентриситета). Справа — плотность распределения палочек и колбочек в зависимости от эксцентриситета участка сетчатки. Обратите внимание, что плотность колбочек максимальна в центральной ямке, палочек — в участке с эксцентриситетом около 20°, а в области диска зрительного нерва фоторецепторов нет (Cornsweet T.N. *Visual perception*. New York, 1970, Academic Press)

вновь образуемые мембранные диски (три новых диска в час), которые затем перемещаются дистально, пока не достигнут свободного конца наружного сегмента. Здесь они фагоцитируются клетками пигментного эпителия. Благодаря непрерывной замене дисков поддерживается цилиндрическая форма наружного сегмента палочек. В колбочках фотопигмент рассеивается по мембранным складкам наружного сегмента, не обновляющихся на его свободном конце

35.4.3. Региональные различия сетчатки

Центральная ямка

Углубление желтого пятна, называемое центральной ямкой, обладает максимальной остротой зрения. Здесь фокусируется изображение точки фиксации зрительного объекта. Некоторые слои сетчатки сдвинуты от центральной ямки так (рис. 35.9), что на своем пути к фоторецепторам свет не должен проникать через внутренние слои сетчатки, поэтому изображение искажается минимально. Еще одна особенность центральной ямки необычно длинные и узкие наружные сегменты колбочек. Благодаря такой форме, здесь они максимально плотно упакованы (рис. 35.10). Колбочки создают высокую разрешающую способность, которая формирует в зрительной ямке наиболее качественное изображение.

35.4.4. Диск зрительного нерва

Как упоминалось выше, аксоны ганглиозных клеток в слое 9 (слой нервных волокон) пересекают сетчатку и собираются в диске зрительного нерва (papilla). Слой нервных волокон огибает желтое пятно, избегая центральную ямку. Тем же путем следуют кровеносные сосуды, снабжающие внутренние слои сетчатки (см. рис. 35.4). Диск зрительного нерва можно видеть при исследовании глаза с помощью **офтальмоскопа**. В середине нормального зрительного диска есть небольшое углубление, изменения которого служат важными клиническими признаками. Например, углубление может быть расширенным из-за уменьшения количества аксонов ганглиозных клеток **(атрофия зрительного нерва)**; при **отеке зрительного нерва (застойный диск зрительного нерва)** диск выступает в стекловидное тело вследствие повышенного внутричерепного давления.

Оптический диск лишен фоторецепторов и, следовательно, светочувствительности. Таким образом, он представляет собой «слепое пятно» на зрительной поверхности сетчатки. Предмет, изображение которого попадает на него, игнорируется глазом. Однако соответствующие участки зрительного поля может видеть второй глаз: кроме того, при восприятии существует тенденция к дополнению частичного зрительного образа. Тем не менее слепое пятно можно картировать (рис. 35.11).

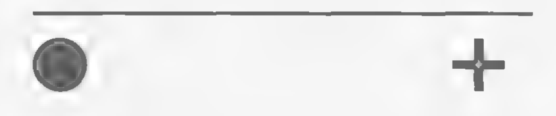


Рис. 35.11. Демонстрация слепого пятна. Закройте один глаз, фиксируя вторым глазом один из двух символов. Держа страницу на расстоянии примерно 30 см от открытого глаза и слегка то приближая, то удаляя ее, вы найдете расстояние, при котором другой символ исчезнет. Точка фиксации для правого глаза — кружок, для левого — крест

35.4.5. Зрительные пигменты

Для различения сетчаткой свет должен поглощаться зрительными пигментами наружных сегментов палочек и колбочек. Пигмент наружных сегментов палочек называется **родопсином**, или зрительным пурпуром (после поглощения зеленого или синего света он приобретает пурпурный цвет). В колбочках разного типа обнаружено три варианта зрительного пигмента. Родопсин лучше всего поглощает световые волны длиной 500 нм, тогда как у пигментов колбочек разного типа (рис. 35.12) поглощение происходит в области 420 нм (синий свет), 531 нм (зеленый) и 558 нм (красный). Вместе с тем их спектры поглощения в значительной мере совпадают.

Молекула родопсина содержит хроматофор **ретиналь** — альдегид **ретинола** (витамина А). Ретинол — это производное каротиноидов, к которым относится, например, β-каротин, оранжевый пигмент моркови. Как и другие витамины, в организме человека ретинол не синтезируется, а поступает с пищей. Люди с серьезной недостаточностью витамина А страдают **«куриной слепотой»** — расстройством сумеречного зрения.

Родопсин образуется путем соединения изомера ретиналя (11-*цис*-ретиналя) с гликопротеином — опсином. При поглощении света родопсин переходит на более высокий энергетический уровень. В результате запускается каскад химических реакций; 11-*цис*-ретиналь изомеризуется в полностью-*транс*-ретиналь, разрывается его связь с опсином и он превращается в ретинол. Разделение полностью-*транс*-ретиналя и опсина сопровождается **выцветанием** зрительного пигмента, т.е. потерей его пурпурного цвета.

Зрительная адаптация

Световая адаптация связана с уменьшением количества родопсина, что, в свою очередь, снижает чувствительность зрения. Она происходит быстро, в течение нескольких секунд. В условиях световой адаптации возрастает роль колбочкового зрения, поскольку родопсин палочек выцветает раньше, чем пигмент колбочек. (Колбочки обладают особым механизмом снижения уровня Ca^{2+} во время световой адаптации, благодаря чему синтезируется цАМФ и снова открываются натриевые каналы.)

Подвергшийся выцветанию родопсин должен регенерировать. По мере того как во время световой адаптации образуется полностью-*транс*-ретиналь, этот пигмент транспортируется в пигментный слой сетчатки, где подвергается восстановлению, изомеризации и этерификации. Когда весь образовавшийся полностью-*транс*-ретиналь возвращается в конформацию 11-*цис*-ретиналя, последний снова транспортируется в фоторецепторный слой, поглощается наружными сегментами палочек и опять соединяется в опсином; таким образом, родопсин регенерирует. Регенерация фотопигмента — это один из механизмов **темновой адаптации**, ведущей к повышению чувствительности зрительной системы. Колбочки

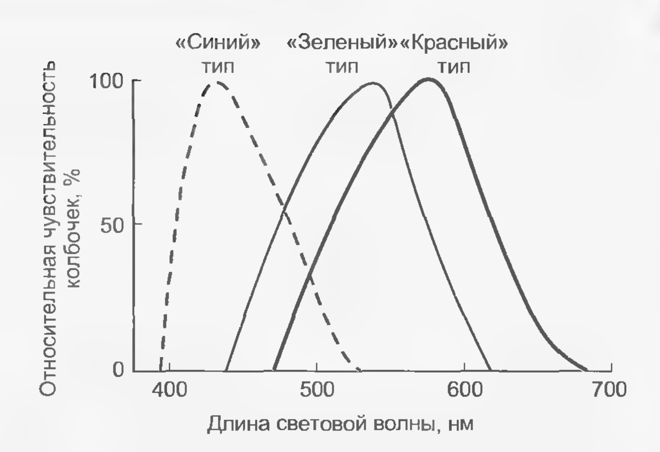


Рис. 35.12. Спектры чувствительности колбочек трех типов (воспринимающих синий, зеленый или красный цвет) в сетчатке человека. Обратите внимание, что спектры частично совпадают

адаптируются к темноте быстрее, чем палочки. Однако у них относительно высокий порог адаптации, поэтому в условиях слабой освещенности они не функционируют. Палочки, наоборот, медленно адаптируются к темноте, но их чувствительность высока. После 10 мин пребывания в темной комнате палочковая система становится гораздо чувствительнее, чем колбочковая.

Темновую адаптацию мы испытываем, войдя в темный зал кинотеатра; приходится подождать несколько минут, прежде чем мы сможем увидеть свободное место. В условиях затемнения работают палочки, острота зрения низка и человек не различает цвета (скотопическое зрение). Когда на экран проецируется изображение, деятельность колбочек возобновляется благодаря световой адаптации (фотопическое зрение); в итоге острота зрения и цветовосприятие возвращаются.

Цветовое зрение

Молекулы опсина зрительных пигментов в наружных сегментах колбочек отличаются от опсина, выявленного в составе родопсина. Поэтому каждый из трех типов пигмента колбочек лучше всего поглощает свет в одном из участков видимого спектра: синем, зеленом или красном (см. рис. 35.12). **Теория трихромазии (трехкомпонентная теория)** объясняет цветовое зрение различиями поглощения света. Она основана на представлении о том, что путем определенного смешения трех цветов можно получить любой цвет. Поскольку известны три типа пигмента колбочек, было сделано предположение, что они каким-то образом обеспечивают нейронный анализ смешения цветов. В то же время нервная система должна участвовать и в анализе яркости цветов, так как поглощение света фотопигментом частично зависит от длины волны, а частично — от яркости света. Свет конкретной длины волны и определенной яркости может поглощаться двумя или тремя фотопигментами колбочек. Однако один пигмент будет поглощать больше света, чем другие. Если яркость меняется без изменения длины волны, то отношение величин поглощения остается постоянным. Сравнивая эффективность поглощения света разной длины волны

колбочками разного типа, зрительная система осуществляет различение цветов. Для цветового зрения требуются, по крайней мере, два типа колбочек. В действительности существуют три типа; благодаря этому в поглощении большей части видимого спектра света участвуют колбочки, по крайней мере, двух типов. Когда свет поглощают колбочки всех трех типов, различение цвета улучшается.

Изучение случаев нарушенного цветовосприятия подтверждает трехкомпонентную теорию. **Цветовая слепота** — генетический дефект (рецессивный признак, переносимый половой хромосомой), при котором отсутствуют одна или несколько функций колбочек. Нормальные люди являются **трихроматами**, у них три колбочковых механизма. **Дихроматы** лишены одного из этих механизмов. Состояние, связанное с неспособностью колбочек поглощать длинноволновый (красный) свет, называется **протанопией**, средневолновый (зеленый) — **дейтеранопией**, коротковолновый (синий) — **тританопией**. У монохроматов утеряны все три (иногда два) колбочковых механизма.

Есть и другие теории цветового зрения. **Теория оппонентных цветов** основывается на наблюдениях, согласно которым два цвета определенной пары опосредуются антагонистическими нервными процессами. Оппонентные цвета — это зеленый и красный, желтый и синий, черный и белый. Например, серая область, окруженная зеленым кольцом, кажется красноватой за счет цветового контраста. Кроме того, не бывает зеленовато-красного или голубовато-желтого оттенков. Нейроны, активируемые синим цветом, реагируют торможением на желтый. Они обнаружены как в сетчатке, так и на высших уровнях зрительных путей.

Недавно предложена теория, которая объясняет цветовое зрение объединением деятельности нескольких уровней зрительной системы, включая сетчатку и кору больших полушарий.

Все эти теории заслуживают внимания.

35.4.6. Зрительная трансдукция

Процесс преобразования (трансдукции) зрительных сигналов связан с гиперполяризацией палочек и колбочек. Следовательно, передача зрительных сигналов отличается от обычного способа преобразования сигналов, при котором сенсорные рецепторы деполяризуются.

Когда молекула родопсина палочек поглощает свет, сигнал усиливается посредством специального преобразующего механизма. Наличием усиливающего механизма, а также большого количества фотопигмента в наружном сегменте палочек объясняется чрезвычайно высокая их чувствительность: после полной темновой адаптации палочка реагирует на один фотон (квант света). В темноте натриевые каналы мембраны палочек открыты (рис. 35.13). Поэтому в эти клетки непрерывно входят ионы Na^+ — так называемый **темновой ток**. Он обеспечивает постоянную деполяризацию мембраны палочек (потенциал покоя примерно –40 мВ). Деполяризация вызывает тоническое (постоянное) высвобождение нейротрансмиттера (очевидно, глутамата) из синапсов, образованных палочками на биполярных и горизонтальных клетках. Внутриклеточная концентрация Na^+ поддерживается на стационарном уровне благодаря ионному насосу – Na^+/K^+-АТФазе.

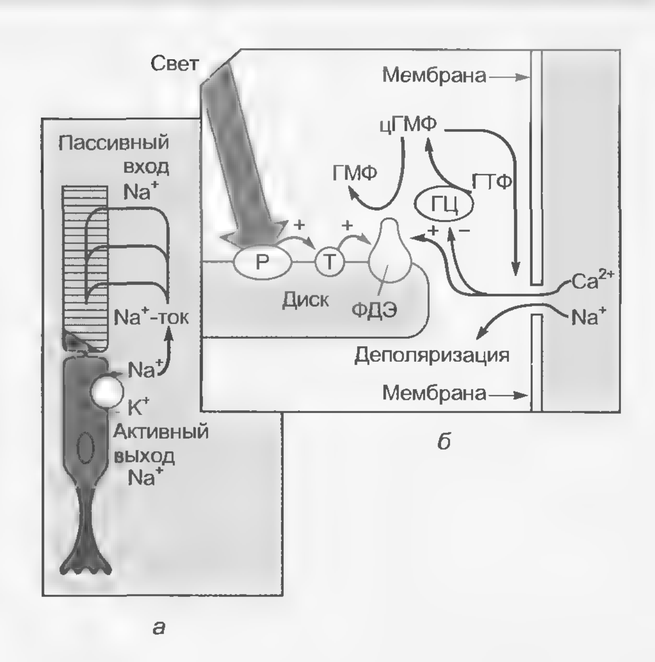


Рис. 35.13. (*а*) Схема строения палочки и перемещений ионов во время темнового тока и в результате работы натриевого насоса. (*б*) Последовательные процессы после поглощения света, связанные с вторичным посредником (Р — родопсин; Т — трансдуцин; ФДЭ — фосфодиэстераза; ГЦ — гуанилатциклаза; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат)

Поглощение света сопровождается активацией G-белка **трансдуцина**, который, в свою очередь, активирует **фосфодиэстеразу циклического гуанозинмонофосфата** (цГМФ). Этот фермент, который находится в содержащих родопсин дисках, гидролизует цГМФ до 5′-ГМФ, снижая концентрацию его в цитоплазме палочек. При нормальной концентрации цГМФ поддерживается открытое состояние натриевых каналов. Его низкая концентрация заставляет натриевые каналы закрываться, и мембрана гиперполяризуется. Усиление сигнала обусловлено способностью одной молекулы родопсина активировать сотни молекул трансдуцина; кроме того, каждая молекула фосфодиэстеразы гидролизует в секунду тысячи молекул цГМФ.

Аналогичные события происходят в колбочках, но гиперполяризация мембраны в них развивается гораздо быстрее, чем в палочках, вероятно, за счет более коротких внутриклеточных расстояний.

35.4.7. Нейронные сети сетчатки

Принципиальная схема нейронной сети сетчатки представлена на рис. 35.14. Фоторецепторы синаптически контактируют с биполярными и горизонтальными клетками в наружном сетчатом слое. Аксоны горизонтальных клеток образуют поперечные связи с биполярными клетками, а также получают входы от интер-

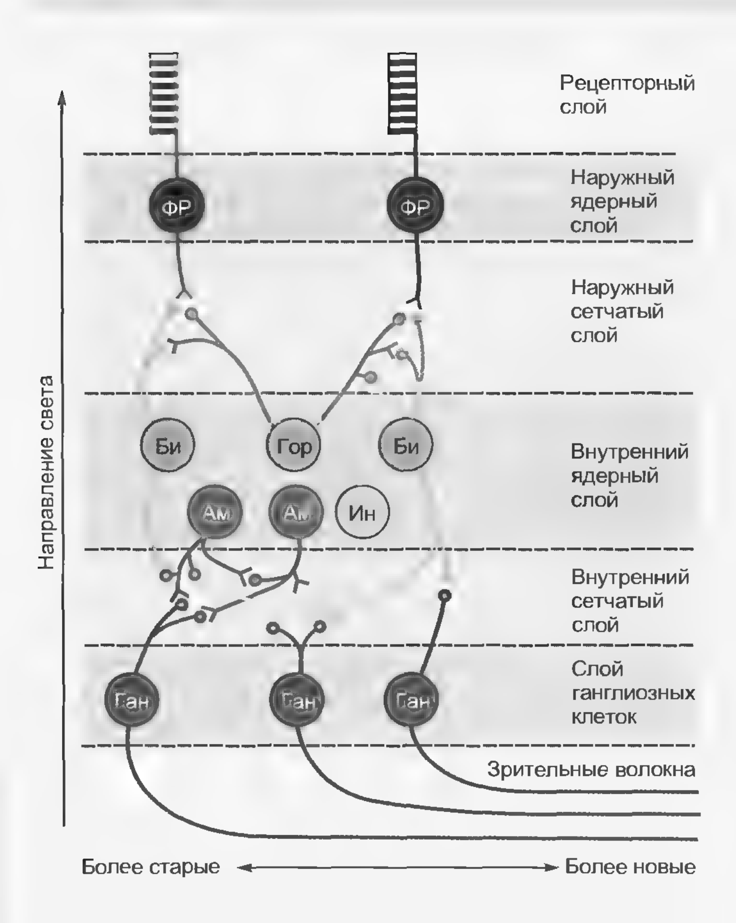


Рис. 35.14. Принципиальная схема нейронной сети сетчатки. Вертикальная стрелка слева показывает направление света, проходящего через сетчатку (ФР — фоторецепторы; Би — биполярные клетки; Гор — горизонтальные клетки; Ам — амакриновые клетки; Ин — интерплексиформные клетки; Ган — ганглиозные клетки)

плексиформных клеток. Аксоны биполярных клеток оканчиваются во внутреннем сетчатом слое на дендритах ганглиозных, а также амакриновых клеток. Амакриновые клетки связаны с ганглиозными другими амакриновыми и интерплексиформными клетками.

Следует отметить особенности этой нейронной сети. Вход сигнала в сетчатку обеспечивается попаданием света на фоторецепторы. Выход к мозгу осуществляют аксоны ганглиозных клеток. Информация обрабатывается вставочными нейронами сетчатки. Наиболее прямой короткий путь сигнала через сетчатку идет от фоторецепторов к биполярам и далее от них — к ганглиозным клеткам. Более длинный опосредованный путь складывается из фоторецепторов, биполярных, амакриновых и ганглиозных клеток. Горизонтальные клетки обеспечивают поперечные связи между соседними путями. Интерплексиформные опосредуют взаимодействие между внешней и внутренней частями сетчатки.

35.4.8. Различия между функциями палочковых и колбочковых путей

Важные функциональные различия между палочками и колбочками — не только в механизмах преобразования сигнала, но и организации нейронных сетей сетчатки.

Как уже говорилось, в палочках более высокое содержание фотопигмента и они лучше усиливают сигнал, чем колбочки; к тому же их намного больше. Поэтому палочки эффективнее работают при слабом освещении (скотопическое зрение). Однако у них только один тип фотопигмента, так что они не сигнализируют о цвете. Кроме того, на одной биполярной клетке конвергирует много палочек. Таким образом, рецептивные поля палочковых путей обширны, и палочки не могут обеспечить высокую остроту зрения. При ярком освещении родопсин выцветает, следовательно, они не работают в фотопических условиях из-за световой адаптации. Потеря функции палочек приводит к расстройству сумеречного зрения («куриной слепоте»).

У колбочек более высокий порог световосприятия, поэтому они не активируются светом после темновой адаптации, но очень хорошо работают при дневном освещении. Колбочки обеспечивают высокую остроту зрения, поскольку в их пути лишь несколько рецепторов конвергируют на каждой биполярной клетке и вообще не конвергируют в центральной ямке (колбочки связаны с биполярными клетками по принципу «один к одному»). Вследствие ограниченной конвергенции, колбочковые пути имеют маленькие рецептивные поля, так что колбочки могут различать зрительные стимулы от сближенных источников. Кроме того, они отвечают с высоким разрешением на последовательности стимулов. И наконец, у колбочек три типа фотопигментов, благодаря чему они различают длину волны света и участвуют в цветовом зрении. Прекращение деятельности колбочек сопровождается функциональной слепотой (палочковое зрение не достаточно для нормального зрения).

35.4.9. Синаптические взаимодействия

В сетчатке межклеточные расстояния короткие, и активность нейронных сетей состоит в основном из рецепторных и синаптических потенциалов. Распространяющиеся импульсы (потенциалы действия) генерируются только амакриновыми и ганглиозными. Роль потенциалов действия амакриновых клеток не ясна, а ганглиозные генерируют потенциалы действия для передачи сигналов к головному мозгу.

Рецепторный потенциал фоторецепторов имеет гиперполяризационный знак, а синаптические потенциалы в сетчатке бывают как гиперполяризующими, так и деполяризующими. Гиперполяризация уменьшает высвобождение нейромедиатора из синаптических окончаний интернейронов сетчатки, а при деполяризации его высвобождение увеличивается.

35.4.10. Организация рецептивных полей

Активация рецептивных полей ганглиозных клеток сетчатки — важный этап переработки зрительной информации, поскольку от него зависят характеристики зрительных сигналов, направляемых в мозг. Рис. 35.15 объясняет, как рецептивные поля фоторецепторов и

интернейронов сетчатки соотносятся с рецептивными полями ганглиозных клеток.

Рецептивное поле фоторецептора обозначено на рис. 35.15, *а* маленьким кружком со знаком минус. Маленький кружок соответствует его небольшим размерам и округлым очертаниям рецептивного поля, а знак минус — гиперполяризационной реакции фоторецепторной клетки на его освещение.

Рецептивное поле горизонтальной клетки на рис. 35.15, *б* представлено в виде кружка большего размера со знаком минус. При попадании света на один из фоторецепторов, конвергирующих на данной клетке, та гиперполяризуется. Последовательность событий такова: свет вызывает гиперполяризацию одного или нескольких фоторецепторов; уменьшается высвобождение нейромедиатора из окончаний этих фоторецепто-

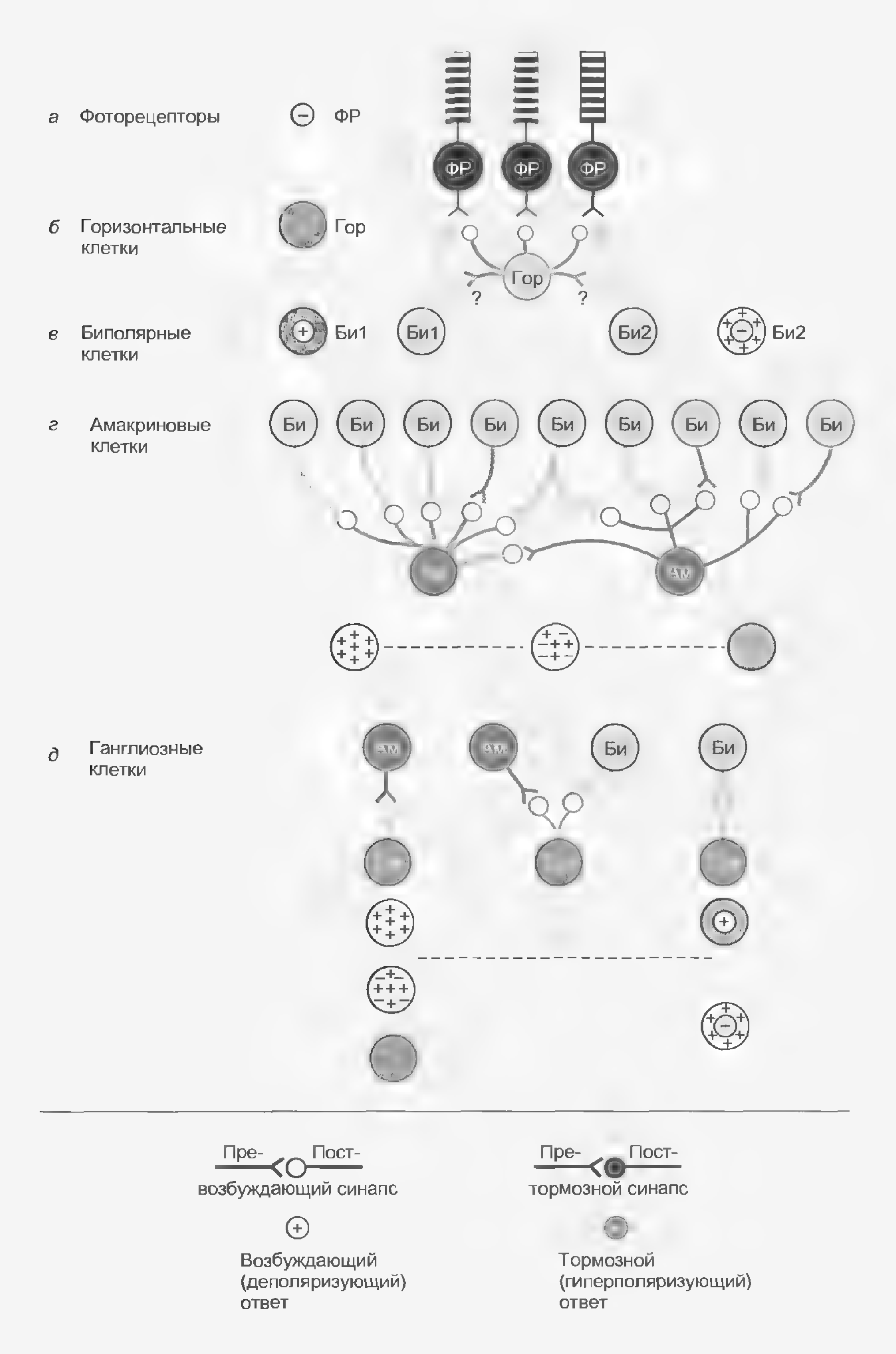


Рис. 35.15. На схемах *а*—*д* показаны рецептивные поля и определяющие их нейронные сети для фоторецепторов (ФР), горизонтальных клеток (Гор), биполярных клеток (Би), амакриновых клеток (Ам) и ганглиозных клеток (Ган). Гиперполяризующим процессам соответствует знак «–», деполяризующим — «+»

ров; горизонтальная клетка гиперполяризуется вследствие ослабления тонического возбуждающего влияния.

Рецептивные поля биполярных клеток двух типов показаны на рис. 35.15, *в*. Рецептивное поле биполярной клетки слева (Би1) состоит из центральной возбуждающей области (*белый кружок со знаком плюс*), которая окружена тормозной рецептивной областью (*серое кольцо со знаком минус*). Организованное подобным образом, оно называется **центрально-периферическим**; в данном случае — это рецептивное поле с ***on*-центром** и ***off*-периферией** (для краткости «с *on*-центром»). Биполярная клетка справа (Би2) имеет рецептивное поле с *off*-центром и *on*-периферией (для краткости с *off*-центром): центральная тормозная область ее рецептивного поля (*знак минус*) окружена возбуждающей периферической (*знак плюс*).

Ответы биполярных клеток определяются тем, каков их вход: короткий — от одного или нескольких фоторецепторов — либо более длинный — через горизонтальные клетки. Ответ на стимуляцию центра рецептивного поля осуществляется в результате прямых связей клетки с одним или несколькими фоторецепторами. Если нейромедиатор, тонически высвобождаемый из синаптических окончаний фоторецептора, гиперполяризует биполярную клетку, то при гиперполяризации фоторецептора световым стимулом количество высвобождаемого нейромедиатора уменьшится и произойдет ее деполяризация (растормаживание). С другой стороны, если тонически высвобождаемый нейромедиатор является деполяризующим, световой стимул приводит к гиперполяризации биполярной клетки (снятию облегчения, как в горизонтальной клетке на рис. 35.15, *б*). Световой стимул, попадающий на фоторецепторы периферии рецептивного поля, изменяет активность горизонтальных клеток, т.е. вход к биполярным клеткам обеспечивается через более длинный путь. Сигналы от горизонтальных клеток сопровождаются ответами биполярных, противоположными по знаку по сравнению с прямыми ответами на стимуляцию фоторецепторов центра рецептивного поля.

В путях, связывающих фоторецепторы сетчатки с биполярными и горизонтальными клетками, нейромедиатором служит возбуждающая аминокислота, вероятно, глутамат. Она деполяризует биполярные клетки с *off*-центром, а также горизонтальные в результате активации ионотропных глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны. Биполярные клетки с *on*-центром та же кислота гиперполяризует, воздействуя на метаботропные глутаматные рецепторы.

При одновременном освещении фоторецепторов периферии и центра рецептивного поля биполярные клетки могут вообще не ответить из-за антагонистического характера влияний центра и периферии. При движении луча света через рецептивное поле их активность будет последовательно меняться по мере того, как луч проходит от периферии к центру и снова к периферии.

Рецептивные поля амакриновых клеток изображены на рис. 35.15, *г*. Сигналы к этим клеткам поступают при различных сочетаниях активности биполяров с *on*- и *off*-центрами. Следовательно, их рецептивные поля — это разные сочетания областей с *on*- и *off*-центрами. Существует много типов амакриновых клеток; известны, по крайней мере, восемь разных нейромедиаторов, высвобождаемых ими.

Рецептивные поля ганглиозных клеток показаны на рис. 35.15, *д*. Эти клетки получают доминирующий вход от амакриновых (левая клетка Ган), смешанный вход от амакриновых и биполярных (средняя клетка Ган) либо доминирующий вход от биполярных клеток (правая клетка Ган). Если доминирует вход от амакриновых клеток, рецептивное поле ганглиозных носит рассеянный характер — местами оно возбуждающее, местами тормозное. Иная ситуация при доминировании входа от биполярных клеток: рецептивное поле ганглиозных клеток организовано по принципу центр/периферия, как у биполярных.

35.4.11. P-, M- и W-клетки

Согласно экспериментальным данным ганглиозные клетки сетчатки глаза кошки можно разделить на три основные группы — X-, Y- и W-клетки. X- и Y-группы в отличие от W-группы однородны. У приматов X-клеткам соответствуют P-клетки, которые дают проекции к парвоцеллюлярным (мелкоклеточным) слоям ЛКТ, а Y-клеткам — M-клетки, проецирующиеся к магноцеллюлярным (крупноклеточным) слоям ЛКТ. Такие же обозначения приняты для сетчатки человека, которая близка к сетчатке человекообразных обезьян. Рецептивные поля P- и M-клеток организованы по концентрическому принципу «центр–периферия», следовательно, они получают доминантные входы от биполярных клеток. У некоторых W-клеток рецептивные поля тоже концентрические, но у большинства — рассеянные. Поля находятся под доминирующим влиянием амакриновых клеток.

Ганглиозные клетки разного типа существенно различаются по форме (рис. 35.16). У P-клеток (X-клеток) сома и аксон среднего размера, а дендритное дерево компактное. В отличие от них M-клетки (Y-клетки) характеризуются крупными сомой и аксоном и гораздо более мощным дендритным деревом. У W-клеток сома и аксон маленькие, а дендритное дерево обширное.

Морфологическим различиям соответствуют физиологические особенности этих типов клеток (табл. 35.1). Так, рецептивные P-клетки (X-клетки) невелики в соответствии с разветвленностью дендритного дерева, а скорость проведения импульса по их аксонам меньше, чем по аксонам M-клеток (Y-клеток). Кроме того, они дают тонические ответы на зрительные стимулы, которые суммируются более линейно, чем ответы M-клеток; P-клетки лучше отвечают на маленькие зрительные объекты, чем на большие. M-клетки дают фазические, нелинейные ответы на сложные стимулы; такие

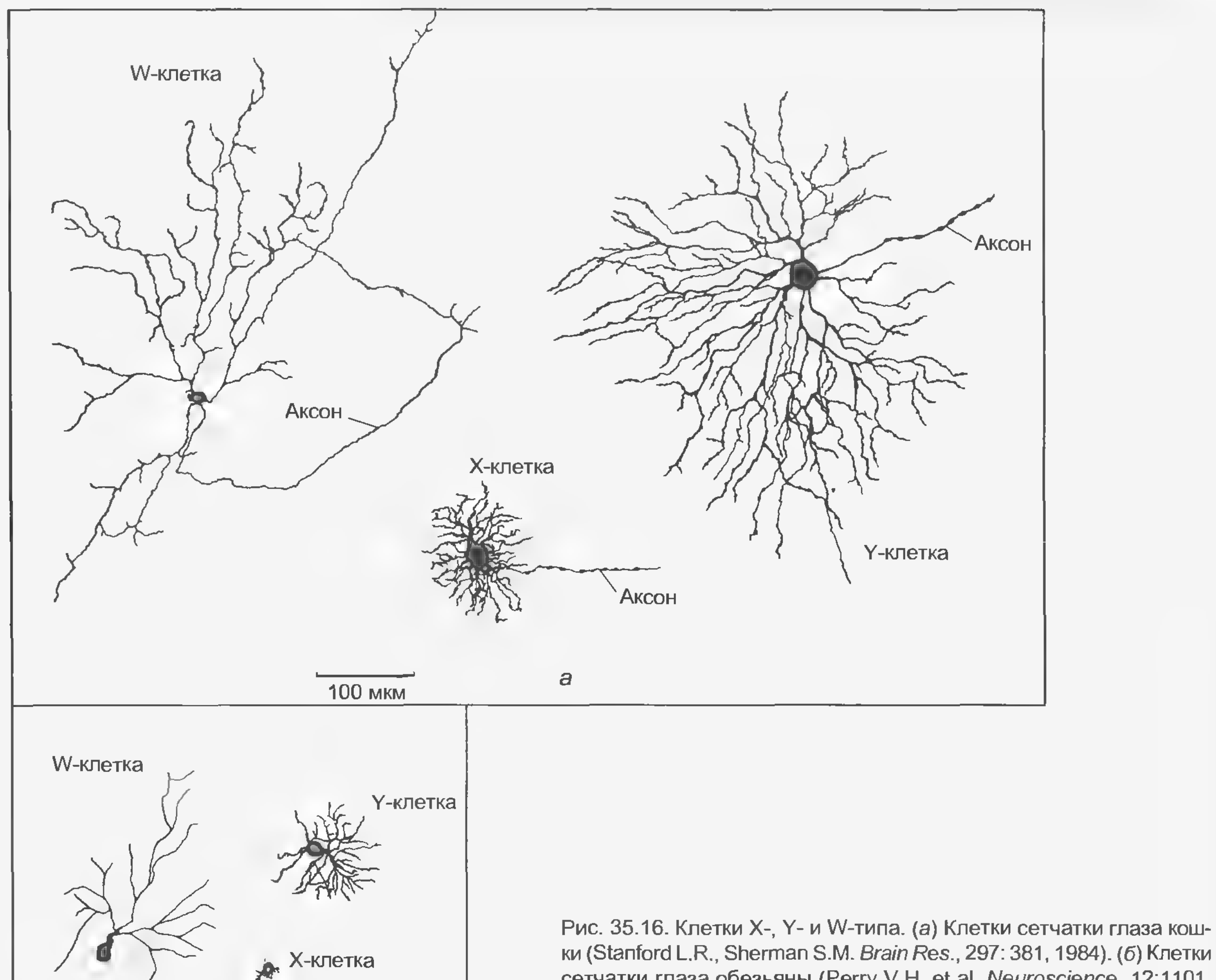


Рис. 35.16. Клетки X-, Y- и W-типа. (*а*) Клетки сетчатки глаза кошки (Stanford L.R., Sherman S.M. *Brain Res.*, 297: 381, 1984). (*б*) Клетки сетчатки глаза обезьяны (Perry V.H. et al. *Neuroscience*, 12:1101, 1984; Perry V. H., Cowey A. *Neuroscience*, 12:1125. 1984)

ответы невозможно экстраполировать на основе ответов на простые стимулы. Ответы Р-клеток зависят от длины волны света. С другой стороны, М-клетки чувствительнее к яркости света, чем Р-клетки. У W-клеток обширные рассеянные рецептивные поля и медленно проводящие аксоны; на зрительные стимулы они отвечают нерегулярно.

35.4.12. Зрительный путь

Ганглиозные клетки сетчатки передают информацию к мозгу через зрительный нерв, зрительный перекрест (хиазму) и зрительный тракт (см. рис. 35.1). Рис. 35.17 демонстрирует соотношения между зрительным объектом (длинная стрелка), его изображением на

Таблица 35.1

Характеристика ганглиозных клеток сетчатки

Показатель	Х-клетки (Р-клетки)	Y-клетки (М-клетки)	W-клетки
Сома и аксон	Среднего размера	Крупные	Мелкие
Дендритное дерево	Ограниченное	Обширное	Обширное
Рецептивные поля:			
размер	Маленький	Средний	Большой
организация	Центр- периферия	Центр- периферия	Диффузная
адаптация	Тоническая	Фазическая	Нерегулярные ответы
линейность	Линейные	Нелинейные	—
длина волны	Чувствительные	Нечувствительные	Нечувствительные
яркость	Нечувствительные	Чувствительные	Чувствительные

сетчатке каждого глаза и проекциями ганглиозных клеток к двум полушариям мозга. Схема глаз, зрительных нервов, хиазмы и зрительных трактов представлена как вид сверху.

Зрительный объект (стрелка) находится в **поле зрения** обоих глаз (см. рис. 35.17). Его длина в данном случае такова, что изображение захватывает монокулярный сегмент сетчатки каждого глаза (т.е. один конец объекта виден только левым глазом, а другой — только правым). Точка фиксации на рисунке — затушеванный кружок в середине объекта (стрелки). Изображение объекта на сетчатке перевернуто фокусирующей системой глаза. Левая половина зрительного объекта отображается на носовой (внутренней) половине сетчатки левого глаза и височной (наружной) половине сетчатки правого, т.е. эти области видят левое зрительное поле. Таким образом, левое поле зрения видит носовая половина левой сетчатки и височная половина правой, а правую половину зрительного объекта отображает и видит височная половина сетчатки левого глаза и носовая половина правого.

Часть проекций ганглиозных клеток совершает перекрест, часть — нет в зависимости от локализации клеток. Например, конкретный аксон от левой сетчатки может идти через левый зрительный нерв, левую сторону хиазмы и левый зрительный тракт и оканчиваться в левой половине мозга. Другой аксон, тоже от левой сетчатки, направляется через левый зрительный нерв, переходит в хиазме на противоположную сторону, затем идет в составе правого зрительного тракта и оканчивается в правой половине мозга. *Неперекрещивающиеся аксоны принадлежат ганглиозным клеткам височной (наружной) половины сетчатки, а перекрещивающиеся — ганглиозным клеткам носовой (внутренней) половины сетчатки.*

В результате такой организации левое поле зрения представлено в правой части мозга, а правое поле зрения — в левой (см. рис. 35.17).

Аксоны ганглиозных клеток сетчатки оканчиваются синапсами в нескольких ядрах мозга. Главный зрительный путь переключается в **ЛКТ**, одном из сенсорных ядер таламуса. Нейроны ЛКТ, в свою очередь, проецируются к **первичной зрительной коре (стриарной коре)** через **зрительную лучистость (геникулостриарный тракт)** (рис. 35.18).

В каудальном направлении зрительная лучистость разветвляется, и часть волокон заходит в височную долю, образуя **петлю Мейера**. Аксоны в ее составе несут информацию от нижней части соответствующих половин сетчатки, т.е. обеспечивают представительство верхней четверти контралатеральных зрительных полей. Аксоны, которые в составе зрительной лучистости идут каудально через теменную долю, представляют нижнюю четверть контралатеральных зрительных полей.

Зрительная лучистость оканчивается в стриарной коре (поле 17), расположенной в затылочной доле по обе стороны шпорной щели (fissura calcarina). Дорсально от шпорной щели находится клинообразная извилина, или **клин** (cuneus), а вентрально — **язычная извилина** (gyrus lingvalis). Клин получает информацию от соответствующих верхних четвертей сетчатки, а язычная извилина — от нижних. Таким образом, клин — это представительство нижней четверти контралатеральных зрительных полей, а язычная извилина — верхней.

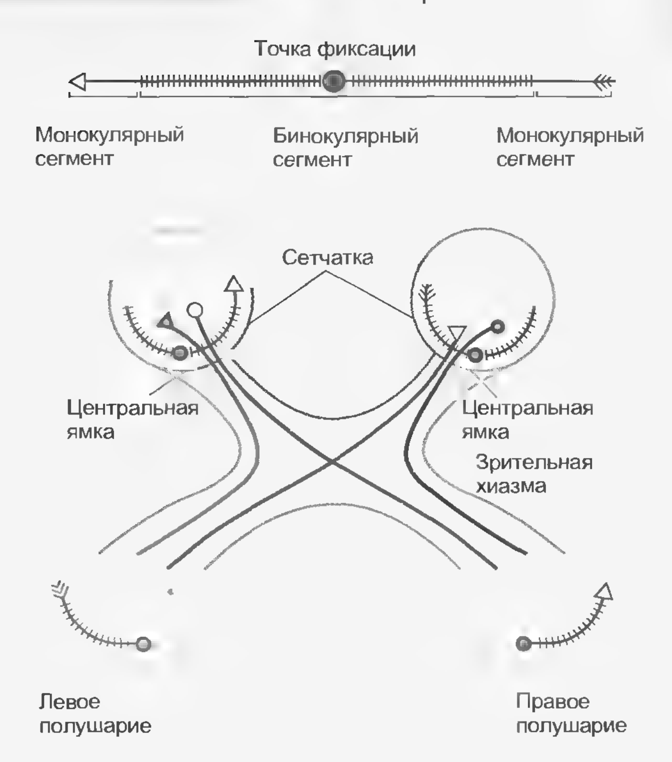
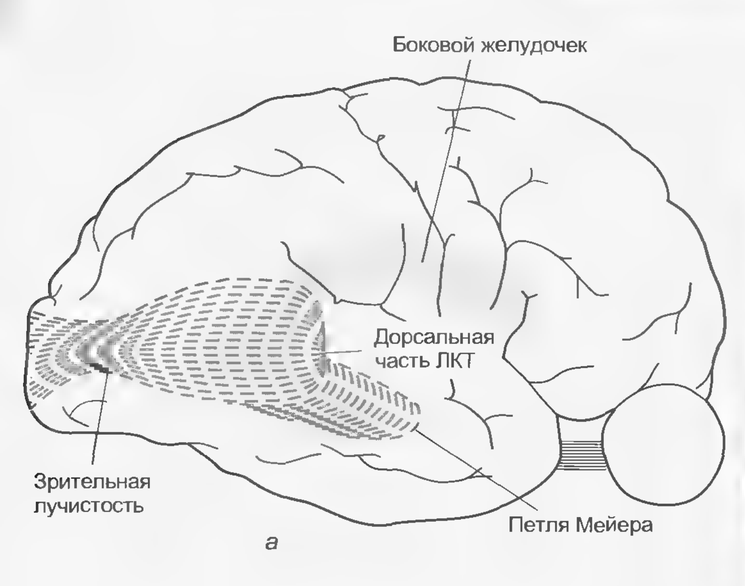


Рис. 35.17. Соотношение между зрительным объектом, изображениями на сетчатках двух глаз и проекциями ганглиозных клеток, несущими зрительную информацию об этих изображениях. Длина зрительного объекта такова, что его изображение попадает в монокулярные сегменты обоих глаз (где изображение доступно только одному глазу). В представленном случае объект — это стрелка, горизонтально пересекающая поле зрения. Точка фиксации приходится на зрительную ямку каждого глаза. Благодаря устройству оптического аппарата глаза получается перевернутое изображение на сетчатке, так что правая половина стрелки (цветная линия) картируется ганглиозными клетками (треугольные символы) левой височной и правой носовой половин сетчатки, тогда как левая половина стрелки (черная линия) — ганглиозными клетками (круглые символы) правой височной и левой носовой половин сетчатки. Самые крайние участки стрелки (монокулярные сегменты) отображаются только носовой половиной ипсилатерального глаза, а бинокулярные сегменты — обоими глазами. Проекции ганглиозных клеток носовых половин сетчатки (незаполненные символы) переходят в зрительной хиазме на противоположную сторону мозга, а проекции ганглиозных клеток височных половин (закрашенные символы) остаются на ипсилатеральной стороне. В результате правая половина поля зрения картируется в левом полушарии и vice versa. Ганглиозные клетки, расположенные под углом 1—12° от вертикальной линии, проведенной через центральную ямку (на рисунке это не показано), дают проекции в правый либо в левый зрительный тракт независимо от того, находятся ли они в носовой или в височной половине сетчатки; таким образом, участки поля зрения около вертикальной срединной линии (круглые символы, заполненные точками) отображаются в обоих полушариях мозга



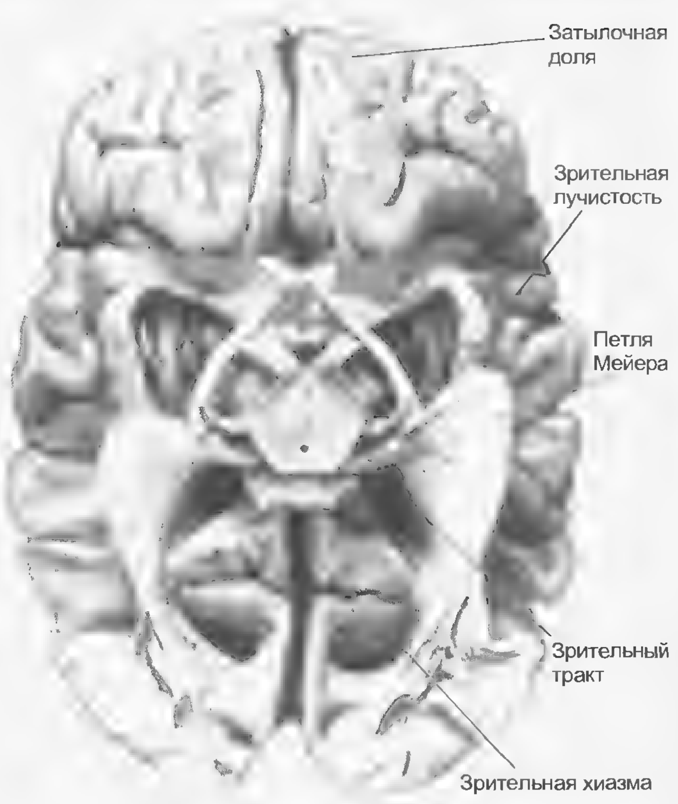
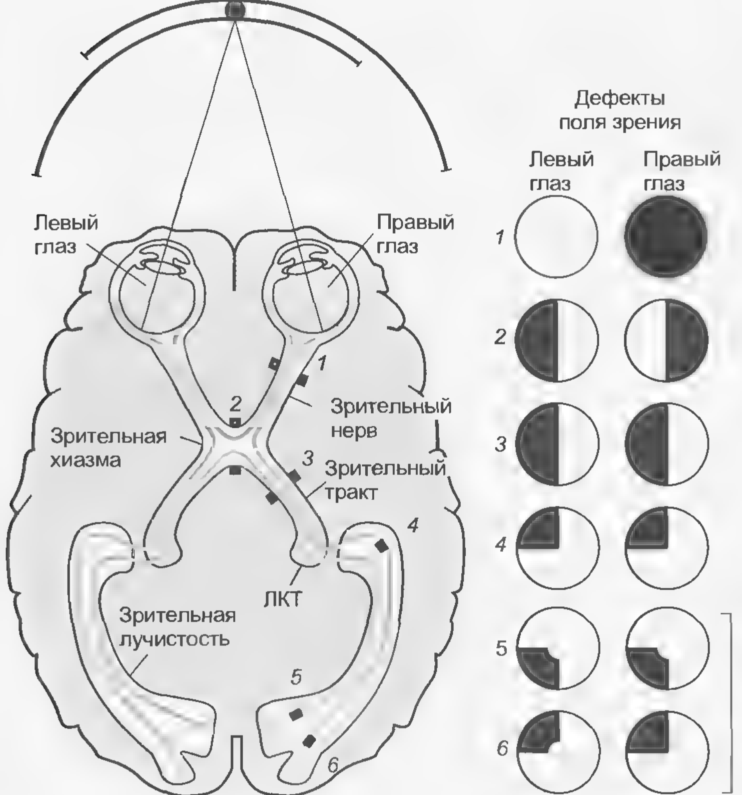


Рис. 35.18. Геникулостриарный тракт. (а) Схема расположения зрительной лучистости, вид сбоку (Sanford H.S., Blair J.H.L., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 42:21, 1939). (*б*) Разрез через зрительную лучистость, включая петлю Мейера (Gluhbegovicn., Williams T.N. *The himan brain*: *a photographic guide*. New York, 1980, Harper and Row)

35.4.13. Дефекты поля зрения

Нарушение зрительного пути на каком-либо уровне приводит к дефекту соответствующей части поля зрения (рис. 35.19). Так, при повреждениях сетчатки одного глаза возникает локальный слепой участок **(скотома)** в ипсилатеральном поле зрения. При полной блокаде проведения по зрительному нерву наступает полная слепота ипсилатерального глаза, а при перерыве части волокон — скотома. Если повреждены



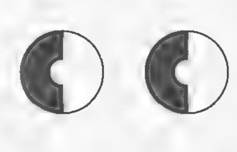


Рис. 35.19. Дефекты поля зрения при нарушениях зрительного пути на различном уровне: *1* — правый зрительный нерв; *2* — зрительная хиазма; *3* — зрительный тракт; *4* — петля Мейера; *5* — клинообразная извилина: *6* — язычная извилина: скобка — затылочная доля (без поражения области, куда проецируется желтое пятно)

волокна зрительного нерва в хиазме, то выпадают височные половины полей зрения обоих глаз – **гетеронимная** (разноименная) **битемпоральная гемианопсия**. Причина дефекта в том, что неперекрещивающиеся аксоны принадлежат ганглиозным клеткам носовых половин сетчатки каждого глаза. Односторонние повреждения зрительного тракта, ЛКТ, зрительной лучистости или зрительной коры вызывают гомонимную (одноименную) **гемианопсию** – выпадение правой или левой половины обоих полей зрения, причем страдает половина, противоположная поврежденной стороне. При неполном перерыве зрительного пути наблюдаются частичные дефекты зрительного поля. Например, при перерыве волокон петли Мейера выпадают верхние четверти контралатеральных полей зрения; это патологическое состояние называется **гомонимной** (одноименной) **квадрантопсией**. Повреждение стриарной коры может не затронуть часть нейронов, представляющих желтое пятно (macula lutea); тогда возникает гомонимная гемианопсия с сохранением **макулярного зрения**.

35.4.14. Латеральное коленчатое тело

У ЛКТ слоистое строение (рис. 35.20). Первые два слоя – магноцеллюлярные, состоят из крупноклеточных нейронов. Остальные четыре слоя называются парвоцеллюлярными (мелкоклеточными). Сетчатка проецируется к ЛКТ по принципу «один к одному». Таким образом, ЛКТ содержит ретинотопическую карту. Его нейроны, получающие сигналы от конкретного участка сетчатки, располагаются вдоль проекционных линий, которые можно провести поперек ЛКТ (см. рис. 35.20).

Проекции от одного глаза распределены по трем слоям ЛКТ – одному магноцеллюлярному и двум парвоцеллюлярным. Контралатеральный глаз проецируется к слоям 1, 4 и 6, а ипсилатеральный – к 2, 3 и 5. Еще один способ распределения входов от сетчатки к различным слоям ЛКТ у приматов основан на принадлежности ганглиозных клеток сетчатки к типу Р или М. Аксоны М-клеток оканчиваются в слоях 1 и 2, тогда как аксоны Р-клеток – в слоях 3 и 6. Кроме того, Р-клетки с *off*-центром посылают сигналы преимущественно к слоям 3 и 4, а с *on*-центром – к слоям 5 и 6.

Большинство нейронов ЛКТ проецируется к стриарной коре. Однако примерно четверть его клеток – тормозные интернейроны. Каждый нейрон ЛКТ получает вход от ограниченного числа ганглиозных клеток сетчатки, поэтому функциональные характеристики нейронов ЛКТ очень сходны с характеристиками ганглиозных клеток. Например, нейроны ЛКТ можно классифицировать как Р- или М-клетки и они имеют рецептивные поля с *on*-центром или *off*-центром.

Латеральное коленчатое тело также получает входы от зрительных областей коры, ретикулярного ядра таламуса и нескольких ядер ретикулярной формации среднего мозга. Активность проекционных нейронов ЛКТ подавляется интернейронами как самого ЛКТ, так и ретикулярного ядра таламуса. Тормозной медиатор этих интернейронов – GABA. Кроме того, на активность нейронов ЛКТ влияют нейроны ствола мозга (их нейромедиаторы – моноамины) и кортикофугальные пути. Эти управляющие системы фильтруют зрительную информацию и, вероятно, играют роль в избирательном внимании.

35.4.15. Стриарная кора

Геникулостриарный путь оканчивается преимущественно в слое 4 стриарной коры. Плотный пучок аксонов зрительной лучистости в слое 4 образует **полосу Дженнари** – отсюда название «полосатая» (стриарная) кора. Аксоны, несущие сигналы от левого либо правого глаза, оканчиваются в вертикальных участках, так называемых **глазодоминантных колонках**. Нейроны каждой из них отвечают предпочтительно на вхо-

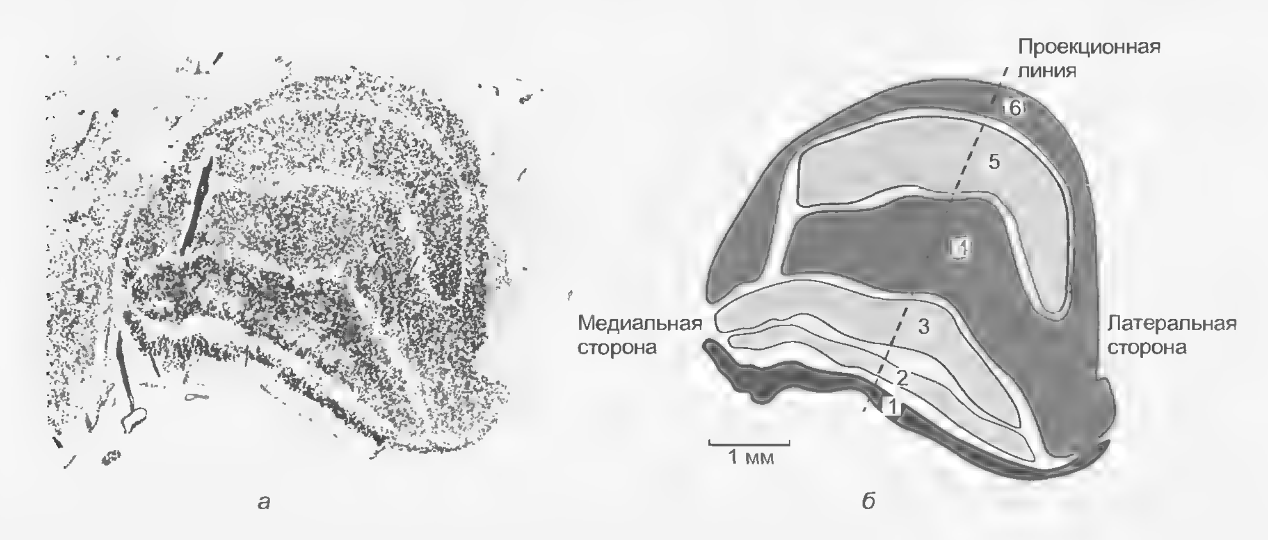


Рис. 35.20. Разрез через ЛКТ младенца человека. (*а*) Микрофотография, окрашивание по Ниcслю (с любезного разрешения Hickey T. L. and Guillery R. R.). (*б*) Схема слоев 1—6. Красный цвет — слои, иннервированные от контралатерального глаза; розовый цвет — слои, иннервированные от ипсилатерального глаза. Проекционная линия показывает относительное расположение в разных слоях клеток, соответствующих одной точке карты зрительного поля

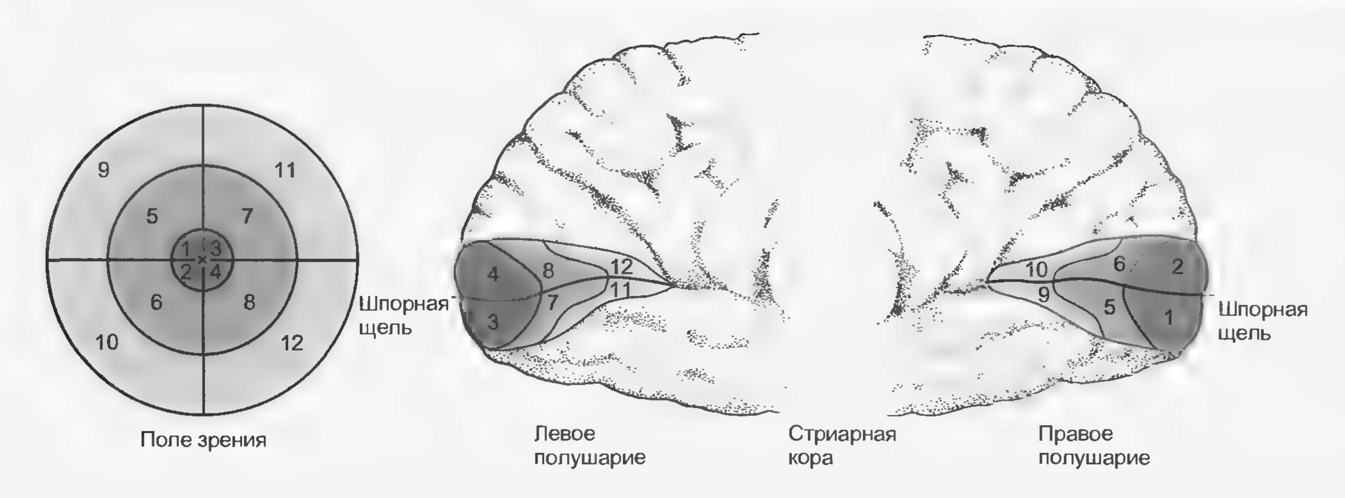


Рис. 35.21. Представительства разных участков зрительного поля (левая схема) на ретинотопической карте зрительной коры (правая схема) обозначены соответствующими цифрами (область 17). Область 17 почти целиком находится на медиальной поверхности полушария у затылочного полюса, хотя у некоторых индивидуумов частично смещается на латеральную поверхность. Значительная часть коры мозга здесь погружена в шпорную щель. Цифры соответствуют кортикальной карте сетчатки по отношению к центральной ямке (x). Обратите внимание, что каждая половина поля зрения картируется в контралатеральном полушарии, а также что верхняя и нижняя часть поля зрения картируются на той стороне шпорной щели, которая располагается соответственно ниже и выше дна щели. Отметим, что карта центральной части поля зрения представлена в увеличенном виде по сравнению с картой периферических частей

ды от соответствующего глаза. В переходных зонах между соседними колонками они примерно одинаково активируются входами от обоих глаз.

Так же как ЛКТ, стриарная кора содержит ретинотопическую карту (точнее, две взаимно наложенные карты обоих глаз). Желтое пятно имеет по сравнению с остальной сетчаткой более обширное представительство (рис. 35.21), которое выступает вперед от полюса затылочной доли примерно на треть длины стриарной коры.

У нейронов стриарной коры более сложные рецептивные поля, чем у нейронов ЛКТ. Во-первых, нейроны коры могут отвечать на стимулы от обоих глаз, хотя часто доминирует вход от одного глаза (см. выше). Во-вторых, некоторые нейроны слоя 4, получающие прямой вход от ЛКТ, могут активироваться при стимуляции только одного глаза. В-третьих, нейроны коры обычно обладают **ориентационной избирательностью**, т.е. лучше отвечают на зрительные стимулы продолговатой формы (стержень, край предмета), причем с определенной «осевой ориентацией» по отношению к горизонтальной плоскости. Поскольку ориентационная избирательность нейронов одной и той же зоны коры в основном одинакова, исследователи подразделяют их на ориентационные колонки (рис. 35.22). Кроме того, корковые нейроны могут проявлять дирекционную избирательность, т.е. отвечают на движение стимула только в одном направлении.

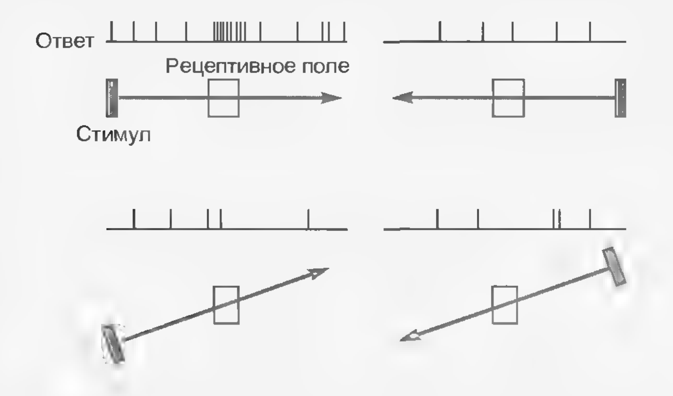


Рис. 35.22. Ориентационная и дирекционная избирательность. Показан ответ нейрона зрительной коры на зрительный стимул, ориентированный в вертикальной (верхняя схема) или наклонной плоскости (нижняя схема) и движущийся направо или налево (стрелки)

Чтобы объяснить рассмотренные выше свойства нейронов зрительной коры, предложено несколько теорий. Согласно одной из них рецептивные поля нейронов на последовательных уровнях зрительного пути постепенно усложняются благодаря усложнению конвергенции сигналов. Рецептивные поля **простых клеток** состоят из *on*- и *off*-областей. При этом поля имеют прямоугольную форму и обладают ориентационной избирательностью. Что касается **сложных клеток**, то их функциональные характеристики соответствуют конвергенции входов от нескольких простых. Их рецептивные поля тоже отличаются ориентационной избирательностью, но не разделены строго на *on*- и *off*-области, причем многие клетки отвечают на движение стимула через рецептивное поле. **Сверхсложные клетки** получают входы от нескольких сложных, так что их рецептивные поля структурированы еще более изощренно. Однако приведенная классификация не учитывает особенности путей Р- и М-клеток. Вероятно, поступление сигналов по их путям усложняет организацию рецептивных полей зрительной коры, которая может определяться переработкой информации в двух режимах — последовательном и параллельном.

Стереопсис

Стереоскопическое зрение, или **восприятие глубины**, должно быть функцией коры мозга, поскольку за-

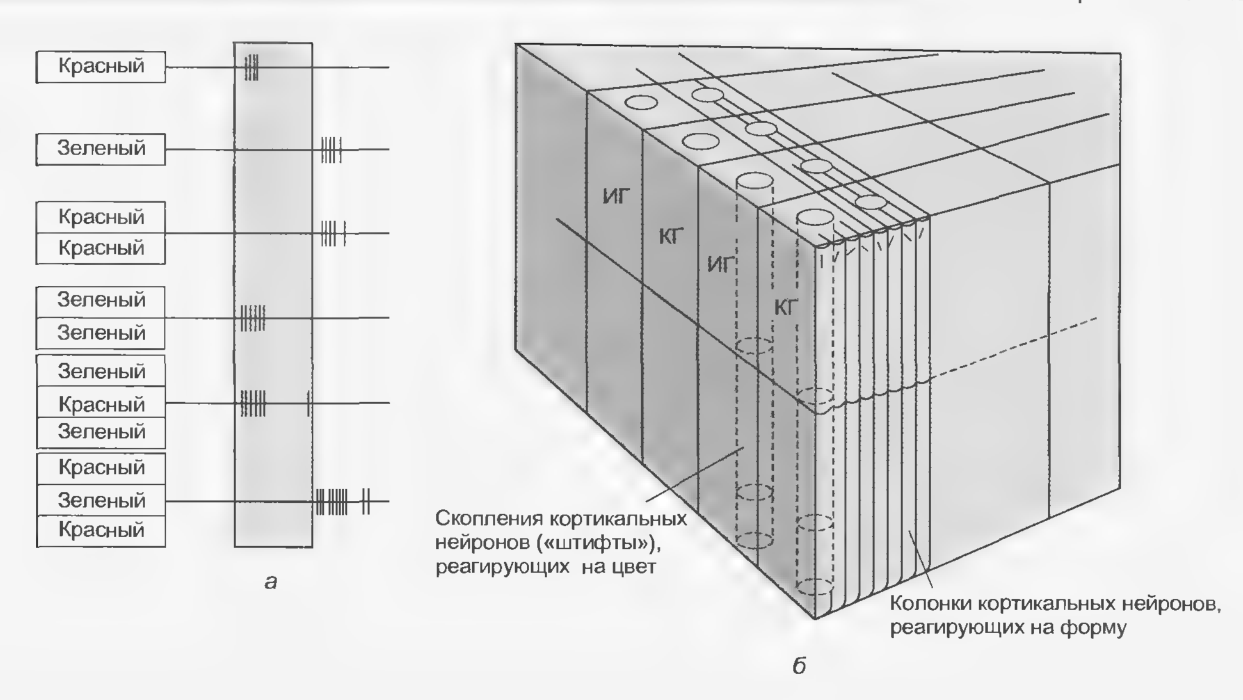


Рис. 35.23. (*а*) Активность нейрона стриарной коры, реагирующего на различные сочетания красного и зеленого. Наилучший ответ — на красную полосу с зелеными полосами по обе ее стороны. (*б*) Схема колончатой организации зрительной коры. Глазодоминантные колонки: ИГ (ипсилатерального глаза) и КГ (контралатерального глаза). Ориентационные колонки обозначены короткими штрихами, направленными под разным углом. В корковых «штифтах» сосредоточены нейроны со спектрально оппонентными рецептивными полями (см. *а*)

висит от конвергентных входов от двух глаз. Видимо, оно обусловлено некоторыми различиями изображений на сетчатке правого и левого глаз. Эти различия создают разную перспективу для двух глаз, что приводит к ощущению глубины пространства. Стереоскопическое зрение играет роль только при рассматривании не слишком удаленных объектов. Ключевые признаки глубины пространства сохраняются, даже если смотреть только одним глазом.

Цветовое зрение

Как уже говорилось, цветовое зрение обеспечивается благодаря трем разным типам колбочек сетчатки, а также оппонентным нейронам зрительного пути. Свойствами спектральной оппонентности обладают ганглиозные клетки сетчатки, нейроны ЛКТ и зрительной коры (рис. 35.23, *а*) – это Р-клетки. Другие нейроны, М-клетки, реагируют на яркость света, но не на оппонентные цвета. Цветоспецифичные нейроны образуют в зрительной коре скопления в виде «штифтов». Соотношение между глазодоминантными и ориентационными колонками и цветоспецифичными «штифтами» показано на рис. 35.23, *б*.

35.4.16. Верхние бугорки четверохолмия

Верхний холмик (бугорок, colliculus superior) структура среднего мозга, состоящая из нескольких клеточных слоев (рис. 35.24). Три первых слоя перерабатывают исключительно зрительную информацию, тогда как последующие получают мультимодальные входы не только от зрительной системы, но и от соматосенсорной и слуховой.

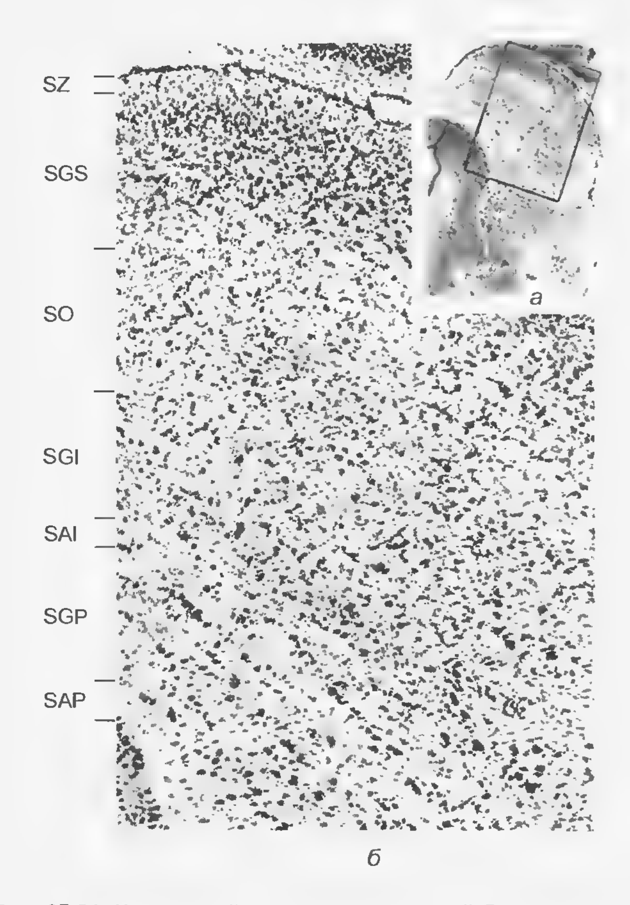


Рис. 35.24. Коронарный разрез через верхний бугорок четверохолмия обезьяны. (*а*) Световая микрофотография. (*б*) Электронная микрофотография области, отмеченной прямоугольником на врезке *а* (SZ — stratum zonale; SGS — st. griseum superficiale; SO — st. opticum; SGI — st. griseum intermedium; SAI — st. album intermedium; SGP — st. griseum profundum; SAP — st. album profundum) (с любезного разрешения D. Raczkowski)

К нейронам трех первых слоев верхнего холмика проецируются ганглиозные клетки сетчатки, аксоны которых идут через ручку (brachium) верхнего холмика. Эти ганглиозные клетки принадлежат к типам W и M и располагаются преимущественно в носовой половине сетчатки контралатерального глаза. К нейронам поверхностного слоя поступают также проекции от зрительной коры, в том числе от стриарной. В кортикальной петле есть нейроны, активируемые M-клетками. В свою очередь, поверхностный слой посылает проекции к нескольким ядрам таламуса – подушке (pulvinar), ЛКТ, благодаря чему имеет непрямые связи с обширными областями зрительной коры.

Верхний холмик содержит ретинотопическую карту. Его нейроны особо чувствительны к зрительным стимулам, которые быстро движутся в определенном направлении. У большинства из них есть бинокулярные входы, а ориентационная избирательность отсутствует.

В экспериментах выявлено важное значение верхнего холмика для зрительного восприятия у кошек. Двустороннее разрушение стриарной коры лишь незначительно нарушало у этих животных зрительное поведение: несколько снижалась острота зрения. По-видимому, именно с помощью нейронов верхнего холмика кошка может определять местоположение предмета в зрительном пространстве. Роль «колликулярного зрения» у человека не ясна.

Нейроны глубоких слоев верхнего холмика получают сигналы через соматосенсорные и слуховые пути, наряду со зрительными входами, через три первых слоя. Таким образом, глубокие клеточные слои холмика содержат соматотопическую и ретинотопическую карты, а также карту пространственного распределения звука. Соответствующие участки этих карт взаимно накладываются. Благодаря этому, к области, получающей сигналы от контралатерального поля зрения, поступает также информация о контралатеральном слуховом пространстве и соматических раздражениях контралатеральных участков поверхности тела. Кроме того, в глубоких слоях верхнего холмика есть двигательная карта для управления положением глаз и головы. Например, при активации его нейронов стимулами от зрительного объекта совершаются движения глаз, в результате которых направление зрительной оси совпадает с центральной ямкой. Таким образом, верхний холмик включается в рефлекторные реакции на внезапное появление в зрительном поле новых или угрожающих объектов. С помощью аналогичного механизма соответствующий глаз и голова при неожиданном звуке или прикосновении поворачиваются так, чтобы был виден источник стимула. Нисходящие пути обеспечивают взаимодействие с окуломоторной системой – через посредство текторетикулярных связей, и со спинным мозгом – через тектоспинальный тракт.

35.4.17. Экстрастриарная зрительная кора

В исследованиях на животных идентифицированы, наряду со стриарной корой, по крайней мере, 25 зрительных областей, в том числе несколько параллельных путей переработки зрительной информации. Ганглиозные P-клетки сетчатки дают начало P-пути, который участвует в различении формы и цвета. К его корковым структурам относятся, в частности, слой $4C_{\beta}$ стриарной коры, зона V4 и несколько инферотемпоральных областей (рис. 35.25). В число нейронных операций по восприятию формы входит узнавание сложных зрительных образов, например, изображений лица. Переработка информации о форме и цвете осуществляется раздельно. От M-клеток сетчатки начинается M-путь, связанный с различением перемещений объектов и регуляцией движений глаз. Его корковые структуры – это слои 4B и $4C_{\alpha}$ стриарной коры, средняя височная и верхняя средняя височная область на латеральной стороне височной доли, а также область 7 теменной доли (см. рис. 35.25). P- и M-пути участвуют и в восприятии глубины.

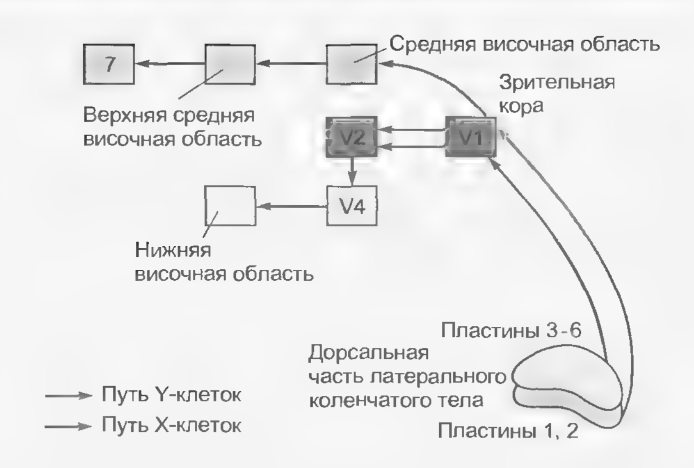


Рис. 35.25. Раздельное влияние X- и Y-клеток на различные области зрительной коры (V1 — стриарная кора; V2, V4 — зрительные области высшего порядка)

Повреждения экстрастриарной коры сопровождаются различными дефектами. При двусторонних повреждениях ее нижней височной области могут возникнуть цветовая слепота (**ахроматопсия**) или неспособность к узнаванию лиц, даже близких родственников (**прозопагнозия**). При поражениях средней височной или верхней средней височной областей часто нарушается восприятие перемещений зрительных объектов, а также движения глаз.

35.4.18. Другие зрительные пути

Зрительные пути осуществляют связи с ядрами мозга, участвующими помимо зрения в разнообразных функциях. Так, проекция сетчатки к супрахиазматическому ядру гипоталамуса регулирует циркадианные ритмы.

Еще одну проекцию сетчатки получает претектальная область. Этот путь активирует парасимпатические преганглионарные нейроны ядра Эдингера – Вестфаля, которые, в свою очередь, опосредуют зрачководвига-

тельную рефлекторную реакцию на свет (сужение зрачка). Благодаря взаимосвязям претектальных областей двух полушарий через заднюю комиссуру, в рефлекс включается как ипсилатеральный глаз (прямая реакция), так и контралатеральный (содружественная реакция).

Резюме

1. Стенка глаза состоит из трех основных слоев (оболочек). Опорный слой образован преимущественно соединительной тканью и включает в себя роговицу и склеру. Средний (увеальный) богат сосудами; в него входят сосудистая оболочка (choroid), радужка и цилиарное тело. Сетчатая оболочка (сетчатка) – это слой нервных клеток.

2. Роговица обладает самым высоким показателем преломления, однако у хрусталика благодаря его эластичности показатель преломления может меняться, что позволяет фокусировать на сетчатке близкие объекты. Глубина поля зрения регулируется радужной оболочкой. Свет поглощается зрительными пигментами.

3. Сетчатка состоит из 10 слоев. Свет поглощают фоторецепторы, образующие синапсы на интернейронах сетчатки. Последние, в свою очередь, синаптически контактируют друг с другом и с ганглиозными клетками, которые посылают через зрительный нерв проекции к мозгу.

4. Центральная ямка – специализированный участок сетчатки, где максимальны острота зрения и цветовосприятие. Здесь находятся только колбочки. В зрительной ямке получается изображение точки фиксации.

5. Диск зрительного нерва не содержит фоторецепторов и поэтому является слепым пятном.

6. Фоторецепторы осуществляют преобразование зрительных сигналов; свет вызывает их гиперполяризацию. Пути от клеток сетчатки переключаются на интернейронах сетчатки. От биполярных клеток идут более прямые короткие пути, чем от амакриновых. Горизонтальные клетки опосредуют латеральное торможение. Биполярные и многие ганглиозные клетки имеют рецептивные поля с *on*-центром/*off*-периферией либо *off*-центром/*on*-периферией. У амакриновых и некоторых ганглиозных клеток большие диффузные рецептивные поля.

7. Многие ганглиозные клетки классифицируются как P-, M- или W-клетки. P-клетки с маленькими рецептивными полями и тоническими линейными ответами обеспечивают различение тонких деталей объектов, а также чувствительны к длине световой волны. M-клетки характеризуются нелинейными реакциями и чувствительностью к движению зрительных объектов. Большинство W-клеток активируются нерегулярно.

8. Аксоны ганглиозных клеток височной части сетчатки проецируются к ипсилатеральной половине мозга, тогда как аксоны носовой части перекрещиваются в зрительной хиазме. Перекрещивающиеся аксоны оканчиваются в слоях 1, 4 и 6 ЛКТ, неперекрещивающиеся – в слоях 2, 3 и 5. Слои 1 и 2 состоят из магноцеллюлярных (крупноклеточных) нейронов и получают проекции от M-клеток. В остальных слоях находятся парвоцеллюлярные (мелкоклеточные) нейроны, получающие проекции от P-клеток.

9. Латеральное коленчатое тело проецируется через зрительную лучистость к стриарной коре. Часть аксонов идет в составе петли Мейера в височную долю. Они передают информацию от нижних четвертей сетчатки, т.е. обеспечивают представительство верхней четверти контралатерального поля зрения.

10. Проекции от ЛКТ оканчиваются преимущественно в слое 4 стриарной коры. Информацию от левого и правого глаза представляют глазодоминантные колонки. Стриарная кора содержит ретинотопическую карту. Большинство нейронов коры легче всего активируются зрительными объектами в виде полос или краев с определенной осевой ориентацией. Нейроны с предпочтением конкретной ориентации стимула группируются в ориентационные колонки.

11. Механизм стереоскопического зрения основан на различиях изображения, формирующегося на сетчатке правого и левого глаза.

12. Цветовое зрение зависит от различения длины световой волны, обусловленного тремя типами пигмента колбочек, а также нейронами с оппонентной цветоизбирательностью.

13. Переработкой зрительной информации заняты нейроны трех первых слоев верхнего бугорка четверохолмия. Глубокие нейроны управляют движениями глаз при рассматривании объектов, передвигающихся в поле зрения, а также объектов, которые одновременно служат источниками соматосенсорных или слуховых стимулов.

14. Многочисленные экстрастриарные зрительные области коры мозга выполняют разные функции. Некоторые области височной доли предпочтительно активируются P-клетками сетчатки и участвуют в восприятии формы и цвета. Клетки медиальных областей височной и теменной долей активируются M-клетками и воспринимают направление перемещений объекта, а также управляют движениями глаз.

Вопросы для повторения

1. Наибольшей преломляющей силой в глазу обладает роговица. Тогда почему для фокусирования изображения важен хрусталик?

2. Каковы функции радужной оболочки?

3. В синапсах фоторецепторов на биполярных клетках нейромедиатором является возбуждающая аминокислота глутамат. Каким образом глутамат может вызывать деполяризацию биполяров с *off*-центром и гиперполяризацию биполяров с *on*-центром?

4. Какие дефекты зрения наблюдаются при повреждении правой язычной извилины?

5. Какие нарушения могут возникнуть при двустороннем повреждении нижней височной области коры?



ГЛАВА 36. СЛУХОВАЯ И ВЕСТИБУЛЯРНАЯ СИСТЕМЫ

Периферические отделы слуховой и вестибулярной систем имеют общие анатомические компоненты внутреннего уха (костный и перепончатый лабиринты); у них сходные механизмы преобразования механических сигналов волосковыми клетками; они передают информацию в ЦНС через VIII черепной нерв. Однако переработка информации в ЦНС и сенсорные функции этих систем совершенно различны. Слуховая система преобразует звуки, что позволяет нам воспринимать сигналы из окружающей среды и общаться с другими организмами. Наиболее сложные функции слуха связаны с речью. Вестибулярная система обеспечивает ЦНС информацией о пространственном положении головы и его изменениях. Участие вестибулярной системы в управлении движениями глаз будет рассмотрено в гл. 39.

36.1. СЛУХ

36.1.1. Звук

Звук — это волны повышения и снижения плотности, передающиеся в воздухе или другой упругой среде, например в воде. В воздухе звук распространяется со скоростью около 335 м/с. Амплитуда звуковых волн соответствует звуковому давлению. Оно измеряется в Н/м^2, но чаще его выражают через **уровень звукового давления (УЗД)**. Единицей УЗД служит децибел (дБ):

$$УЗД = 20\log(P/P_R),$$

где P - давление звука; P_R — эталонное давление (либо 0,0002 дин/см^2 — абсолютный порог слышимости для человека, либо 1 дин/см^2).

Частота звука выражается в колебаниях в секунду, или **герцах (Гц)**. Однако реальный звук — это смесь чистых тонов. Каждый чистый тон образован одной частотой синусоидальных волн и характеризуется помимо частоты амплитудой и периодом (рис. 36.1). Поскольку большинство звуков образовано наложением нескольких частот, такой звук можно представить с помощью **анализа Фурье** в виде набора чистых тонов. Обратный процесс, синтез Фурье, позволяет конструировать звуки, смешивая чистые тоны. Рис. 36.2 показывает, как можно путем анализа Фурье разложить звук на частотные компоненты. В конкретном случае наибольшей энергией обладает звуковая составляющая с частотой чуть выше 100 Гц; это основная частота. Кроме нее присутствуют еще несколько частот (примерно до 3000 Гц). Звук, состоящий из набора не связанных между собой частот, называется шумом, а если это смесь всех частот в диапазоне слышимости — то **белым шумом**.

Ухо человека чувствительно к чистым тонам в диапазоне частот примерно от 20 до 20000 Гц. Порог различения чистого тона зависит от частоты звука (рис. 36.3). Наиболее низкими порогами для человеческого уха обладают чистые тоны в диапазоне частот примерно 1000 – 3000 Гц (см. рис. 36.3). По определению, порог для этих частот приблизительно равен 0 дБ (эталонное давление, т.е. 0,0002 дин/см^2). Звуковое давление, в 10 раз более интенсивное, равно 20 дБ, а в 100 раз — 40 дБ.

В соответствии с этой шкалой интенсивность речи составляет примерно 65 дБ. Основные частоты речевых звуков находятся в диапазоне 300—3500 Гц. Звуковое давление выше 100 дБ может повредить периферический слуховой аппарат, а выше 120 —

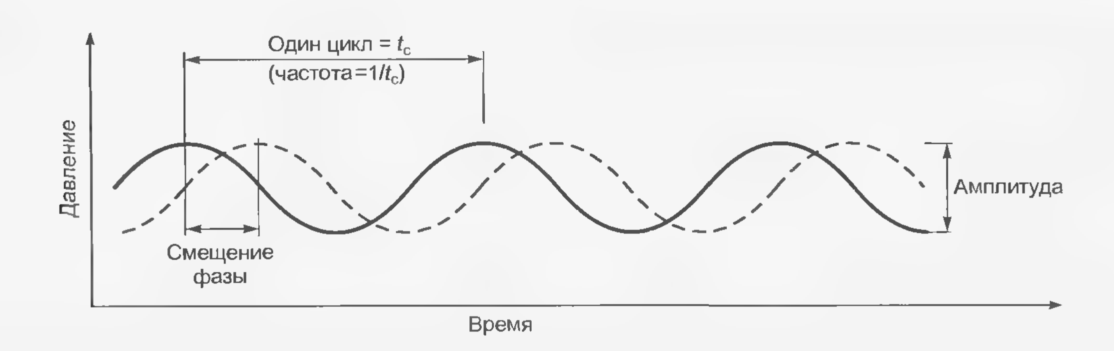


Рис. 36.1. Два чистых тона показаны сплошной и прерывистой линиями. Частота рассчитана по длине волны. Амплитуда определена как расстояние от верхнего до нижнего пика изменения звукового давления. Два тона характеризуются одинаковыми частотой и амплитудой, но различаются по фазе

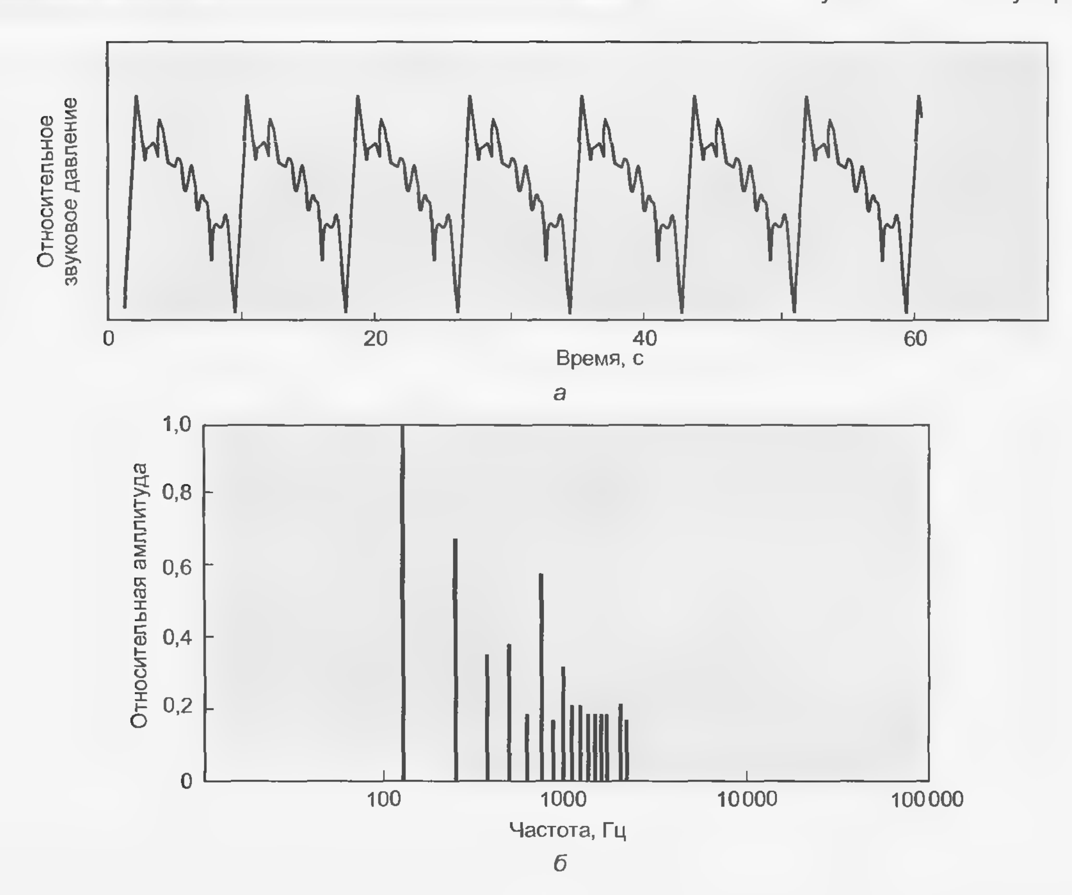


Рис. 36.2. Разложение звука с помощью анализа Фурье. (*а*) Составной звук (шум). Его волны можно представить как сумму чистых тонов. (*б*) Частотный спектр Фурье выделяет чистые тоны (компоненты звука) и их относительную силу (Cornsweet T.N. *Visual perception*. New York, 1970, Academic Press)

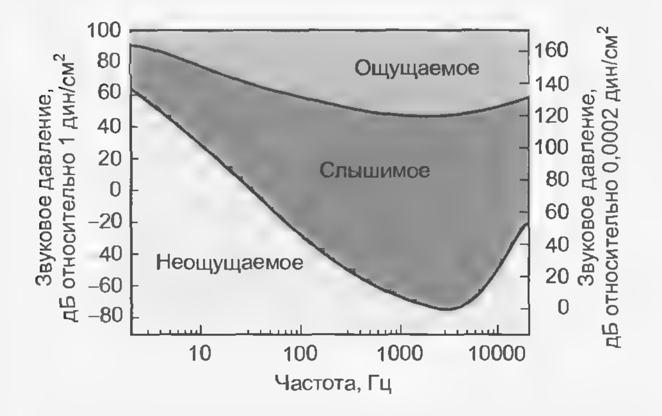


Рис. 36.3. Интенсивность звука, необходимая для слухового восприятия, в зависимости от частоты. Область, затушеванная голубым, соответствует подпороговым звукам; розовая область — зона нормальной слышимости; оранжевая область — звуки, вызывающие боль

вызвать боль. С возрастом у человека снижается способность различать звуки высокой частоты (пресбиакузис).

36.1.2. Ухо

Периферический слуховой аппарат ухо – подразделяется на наружное, среднее и внутреннее (рис. 36.4).

Наружное ухо

Наружное ухо состоит из ушной раковины, наружного слухового прохода и слухового канала. Церуминозные железы стенок слухового канала секретируют **ушную серу** – воскообразное защитное вещество. Ушная раковина (по крайней мере, у животных) направляет звук в слуховой канал. По нему звук передается к барабанной перепонке. У человека слуховой канал имеет резонансную частоту примерно 3500 Гц и ограничиваст частоту звуков, достигающих барабанной перепонки.

Среднее ухо

Наружное ухо отделено от среднего **барабанной перепонкой** (рис. 36.5, *а*). Среднее ухо заполнено воздухом. Цепочка косточек соединяет барабанную перепонку с овальным окном, открывающимся во внутреннее ухо. Недалеко от овального окна расположено круглое окно, тоже соединяющее среднее ухо с внутренним (рис. 36.5, *б*). Оба отверстия затянуты мембраной. Цепочка слуховых косточек включает в себя **молоточек** (malleus), **наковальню** (incus) и **стремя** (stapes). Основание стремени в виде пластинки плотно входит в овальное окно, за которым находится заполненное жидкостью **преддверие** (vestibulus) — часть **улитки** (cochlea) внутреннего уха. Преддверие составляет единой целое с трубчатой структурой – **лестницей преддверия** (scala vestibuli; вестибулярная лестница). Колебания барабанной перепонки, вызываемые волнами звукового давления, передаются по цепочке косточек и толкают пластинку стремени в овальное окно (см. рис. 36.5, *б*). Ее движения сопровождаются коле-



Рис. 36.4. Общая схема наружного, среднего и внутреннего уха (von Bekesy G. *Sci. Am.*, 197:66, 1957)

баниями жидкости в лестнице преддверия. Волны давления распространяются по жидкости и передаются через **основную (базилярную) мембрану** улитки к **барабанной лестнице** (scala tympani) (см. ниже), заставляя перепонку круглого окна выгибаться в сторону среднего уха.

Барабанная перепонка и цепочка слуховых косточек осуществляют согласование импеданса. Дело в том, что ухо должно различать звуковые волны, распространяющиеся в воздухе, тогда как механизм нервного преобразования звука зависит от перемещений столба жидкости в улитке. Следовательно, нужен переход от колебаний воздуха к колебаниям жидкости. Акустический импеданс воды гораздо выше, чем воз-

Рис. 36.5. (*а*) Схема барабанной перепонки и цепочки слуховых косточек (von Bekesy G. *Sci. Am.*, 197:66, 1957). (*б*) Схема поясняет, каким образом при смещении овальной пластинки стремени происходит движение жидкости в улитке и выгибается круглое окно (Kandel E., Schwartz J.H. *Principles of neural science*. New York, 1981, Elsevier North-Holland)

духа. Поэтому без специального устройства для согласования импедансов происходило бы отражение большей части звука, поступающего в ухо. Согласование импедансов в ухе зависит: 1) от соотношения площадей поверхности барабанной перепонки и овального окна; 2) механического преимущества рычажной конструкции в виде цепочки подвижно сочлененных косточек. Эффективность механизма согласования импедансов соответствует улучшению слышимости на 10–20 дБ.

Среднее ухо выполняет и другие функции. В нем находятся две мышцы — **мышца, натягивающая барабанную перепонку** (m. tensor tympani; иннервируется тройничным нервом), и **мышца стремени** (m. stapedius; иннервируется лицевым нервом). Первая прикреплена к молоточку, вторая — к стремени. Сокращаясь, они уменьшают перемещения слуховых косточек и снижают чувствительность акустического аппарата. Это способствует защите слуха от повреждающих звуков, но только если организм ожидает их. Внезапный взрыв может повредить акустический аппарат, поскольку рефлекторное сокращение мышц среднего уха запаздывает. Его полость соединена с глоткой посредством **евстахиевой трубы**. Благодаря этому проходу уравнивается давление в наружном и среднем ухе. Если при воспалении в среднем ухе скапливается жидкость, просвет евстахиевой трубы может закрыться. Создающаяся при этом разность давлений вызывает боль из-за натяжения барабанной перепонки, даже ее разрыв, что может возникать в самолете и во время ныряния.

Внутреннее ухо

В состав внутреннего уха входят костный и перепончатый лабиринты. Они образуют улитку и вестибулярный аппарат.

Улитка — это трубка, закрученная в виде спирали (рис. 36.6). У человека спираль образует $2\,^3/_4$ оборота; трубка начинается широким основанием и заканчивается суженной верхушкой. Улитка образована ростральным концом костного и перепончатого лабиринтов. У человека ее верхушка расположена в латеральной плоскости (рис. 36.6, *а*).

Костный лабиринт (labyrinthus membranaceus) улитки включает в себя несколько камер. Пространство около овального окна называется преддверием (рис. 36.6, *б*). Преддверие переходит в лестницу преддверия – спиральную трубку, которая продолжается к верхушке улитки. Там она соединяется через отверстие улитки – **геликотрему** (см. рис. 36.5) с барабанной лестницей; это еще одна спиральная трубка, которая спускается назад по улитке и заканчивается у круглого окна (см. рис. 36.5 и 36.6, *б*). Центральный костный стержень, вокруг которого закручены спиральные лестницы, называется **веретеном** (modiolus).

Перепончатый лабиринт (labyrinthus osseus) улитки иначе называется **средней лестницей** (scala media), или **улитковым ходом** (ductus cochlearis). Это перепончатая сплющенная спиральная трубка длиной 35 мм между лестницей преддверия и барабанной лестницей. Одна стенка средней лестницы образована базилярной мембраной, другая — **рейснеровой**, третья — **сосудистой полоской** (stria vascularis) (рис. 36.6, *в*).

Улитка заполнена жидкостью. В лестнице преддверия и барабанной лестнице находится **перилимфа**, близкая по составу к ЦСЖ. Средняя лестница содержит **эндолимфу**, которая значительно отличается от ЦСЖ. В этой жидкости много K^+ (около 145 мМ) и мало Na^+ (около 2 мМ), так что она сходна с внутриклеточной средой. Поскольку эндолимфа обладает положительным зарядом (около +80 мВ), волосковые клетки внутри улитки имеют высокий трансмембранный градиент потенциала (около 140 мВ). (Об этих клетках – сенсорных рецепторах звука, будет рассказано далее.) Эндолимфу секретирует сосудистая полоска, а дренирование происходит через эндолимфатический проток в венозные синусы твердой мозговой оболочки.

Нервный аппарат преобразования звука носит название **кортиев орган** (рис. 36.6, *г*). Он лежит на дне улиткового хода на базилярной мембране и состоит из нескольких компонентов: трех рядов наружных волосковых клеток, одного ряда внутренних волосковых клеток, желеобразной текториальной (покровной) мембраны и поддерживающих (опорных) клеток нескольких типов. В кортиевом органе человека 15 000 наружных и 3500 внутренних волосковых клеток. Опорную структуру кортиева органа составляют столбчатые клетки и ретикулярная пластинка (сетчатая мембрана). Из верхушек волосковых клеток выступают пучки стереоцилий – ресничек, погруженных в текториальную мембрану.

Кортиев орган иннервируют нервные волокна улитковой части VIII черепного нерва. Эти волокна (у человека 32 000 слуховых афферентных аксонов) принадлежат сенсорным клеткам спирального ганглия, заключенного в веретене. Афферентные волокна входят в кортиев орган и оканчиваются у оснований волосковых клеток (см. рис. 36.6, *г*; рис. 36.7). Волокна, снабжающие наружные волосковые клетки, входят через кортиев туннель — отверстие под столбчатыми клетками.

Около 90 % нервных волокон оканчиваются на внутренних волосковых клетках, а остальные — на наружных волосковых клетках. Таким образом, на каждой внутренней волосковой клетке конвергируют несколько афферентных волокон, тогда как другие афференты сильно ветвятся, охватывая более многочисленные наружные волосковые клетки (т.е. происходит дивергенция сигналов). Кроме афферентных аксонов кортиев орган получает сигналы и от эфферентных улитковых волокон, которые образуют окончания на наружных волосковых клетках и на афферентных аксонах, контактирующих с внутренними волосковыми клетками (см. рис. 36.7). Эфферентные улитковые волокна начинаются в ядре верхней оливы ствола мозга и час-

то называются оливокохлеарными. Эфферентные волокна, оканчивающиеся на афферентных улитковых аксонах, могут тормозить активность последних, улучшая частотную дискриминацию.

От внутренних волосковых клеток поступает главная часть акустической информации, которую ЦНС перерабатывает, обеспечивая слуховое восприятие. Функциональное значение этих клеток не вполне ясно. Поскольку длина волосковых клеток вариабельна, предполагается, что от нее зависит чувствительность, «настройка» внутренних волосковых клеток. Длиной наружных волосковых клеток могут управлять улитковые эфференты. Такой механизм может существенно влиять на распознавание звуков мозгом.

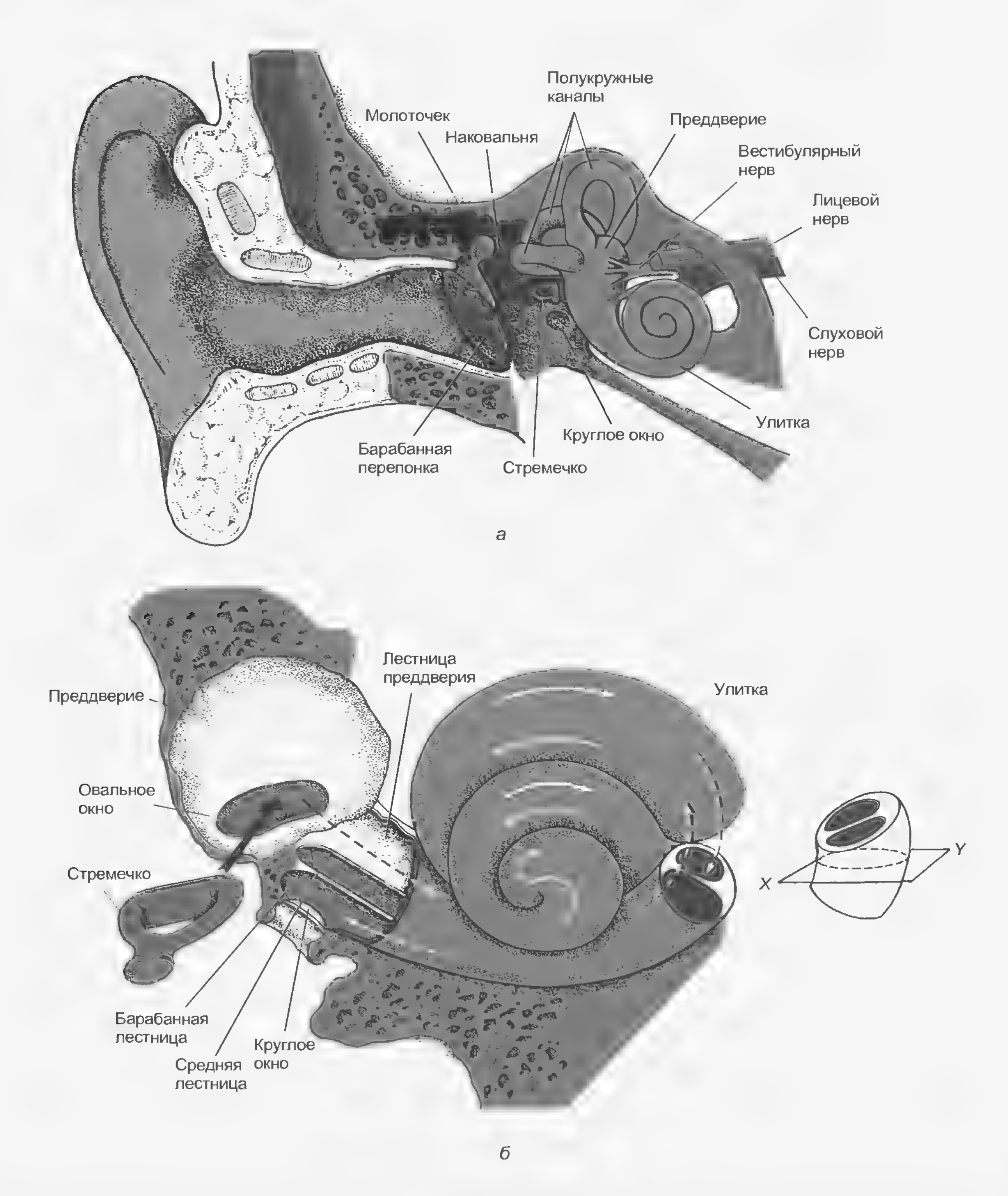
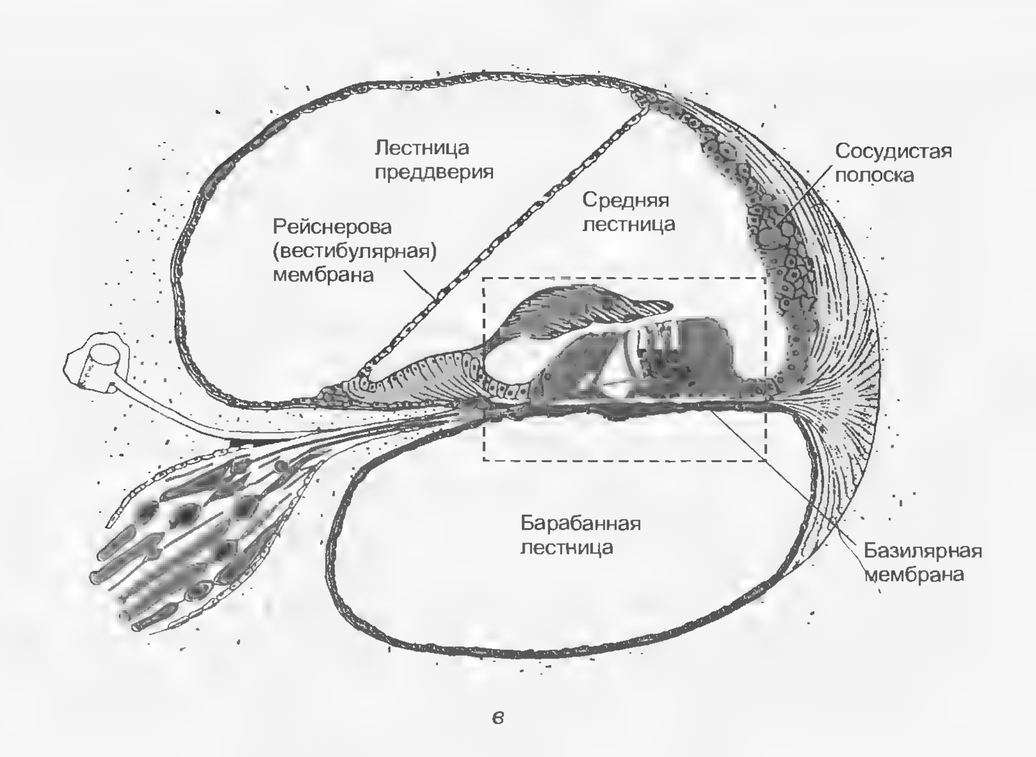


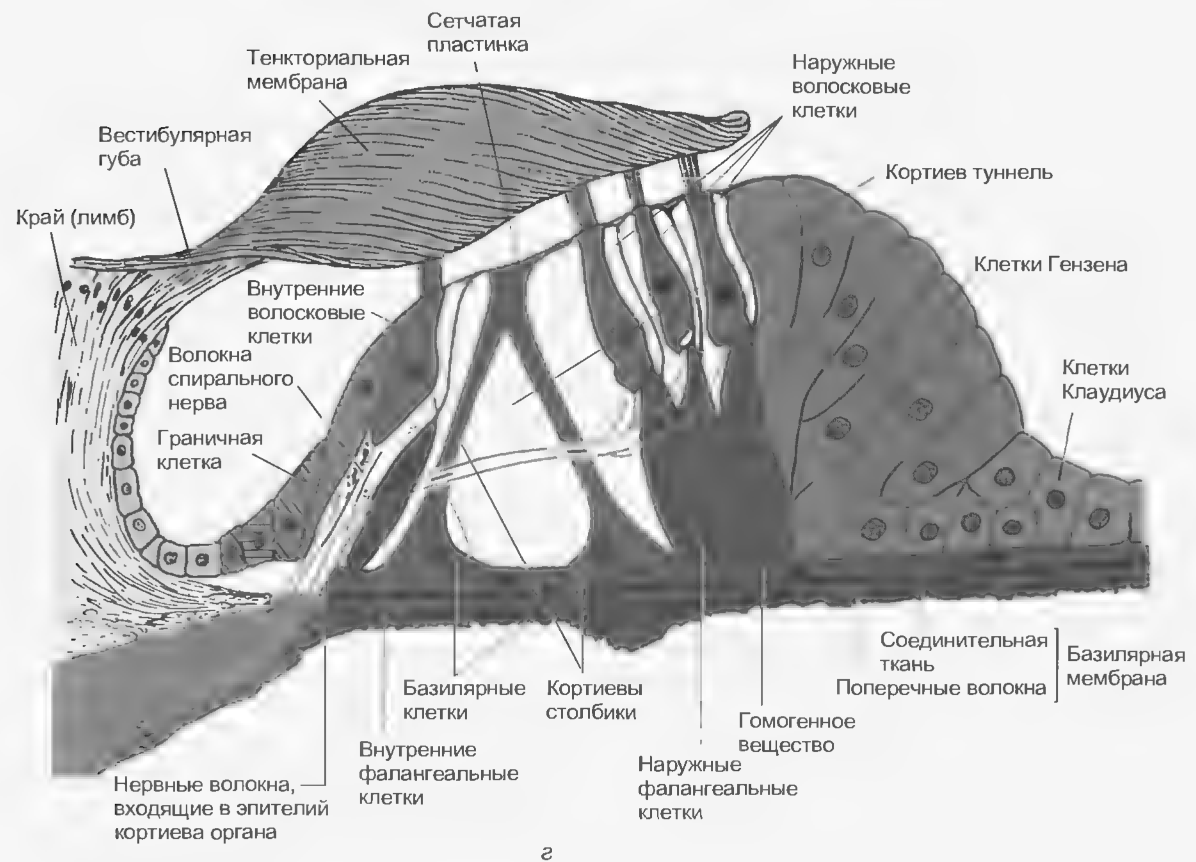
Рис. 36.6. Строение улитки. (*а*) Относительное расположение улитки и вестибулярного аппарата среднего и наружного уха человека. (*б*) Соотношение между пространствами улитки. (*в*) Схема поперечного разреза через улитку в ракурсе, показанном на врезке *б*. (*г*) Строение кортиева органа (Gulick W.L. *Hearing: physiology and psychophysics*. New York, 1971, Oxford University Press After Maloney)

Частая причина глухоты — повреждение волосковых клеток громкими звуками.

Так, волосковые клетки могут травмироваться под действием производственного шума или интенсивной рок-музыки. Как правило, избирательно повреждаются волосковые клетки некоторой части улитки, так что потеря слуха относится к конкретному диапазону частот. Такая избирательная потеря слуха диагностируется с помощью аудиометрии (см. ниже).



в



г

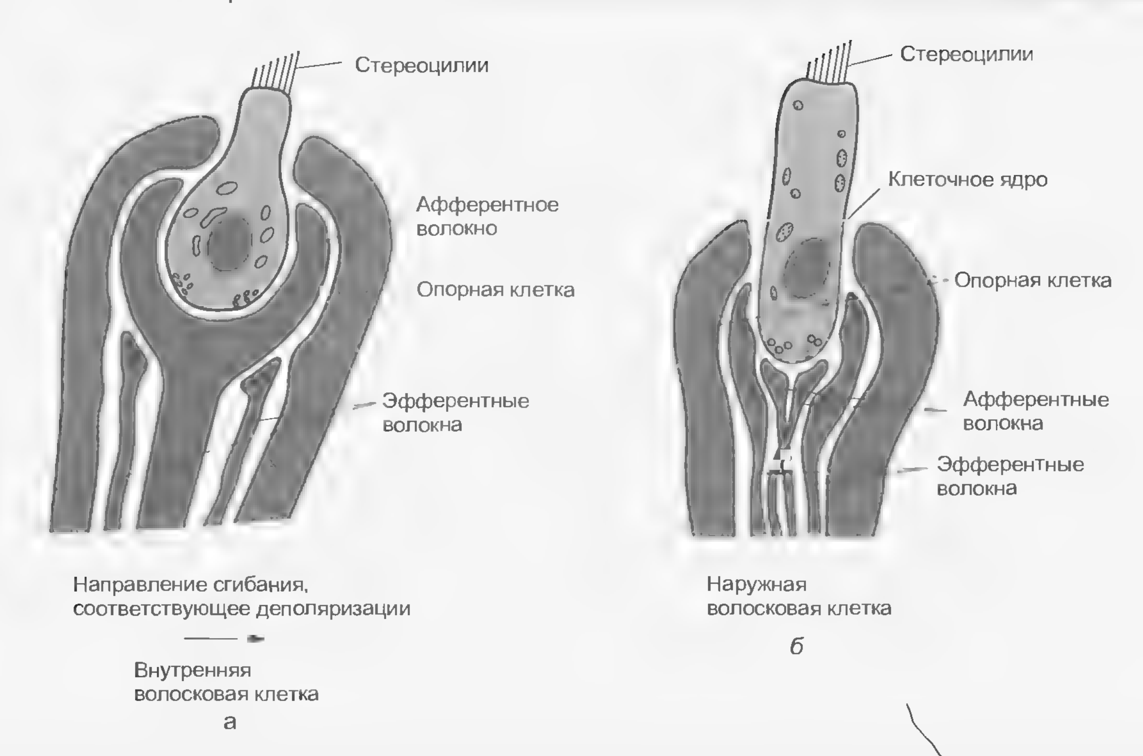
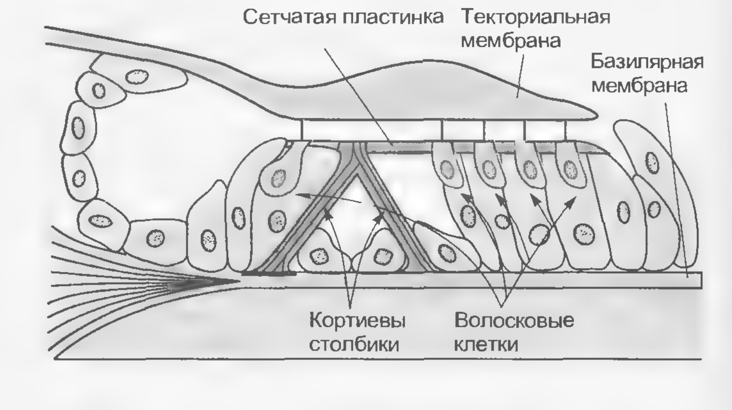


Рис. 36.7. Схемы внутренней волосковой (*а*) и наружной волосковой клеток (*б*). Пучок волосков (стереоцилий) выступает в текториальную мембрану (она не изображена). Эфферентные волокна оливокохлеарного нерва образуют синапсы на афферентных нервных волокнах внутренних волосковых клеток (*а*) и прямые синаптические контакты на наружных волосковых клетках (*б*). Обратите внимание, что длина стереоцилий постепенно увеличивается слева направо, и этим определяется ось поляризации (показана стрелкой). При сгибании стереоцилий в этом направлении клетка деполяризуется, а при их сгибании в противоположном направлении — гиперполяризуется

36.1.3. Преобразование (трансдукция) звука

Кортиев орган преобразует звук следующим образом. Достигая барабанной перепонки, звуковые волны вызывают ее колебания, которые передаются жидкости, заполняющей лестницу преддверия и барабанную лестницу (см. рис. 36.5). Гидравлическая энергия приводит к смещению базилярной мембраны, а вместе с ней и кортиева органа (рис. 36.8). Сдвиговое усилие, развиваемое в результате смещения базилярной мембраны относительно текториальной, заставляет сгибаться стереоцилии волосковых клеток. Когда стереоцилии сгибаются в сторону самой длинной из них, волосковая клетка деполяризуется, когда сгибаются в противоположную – гиперполяризуется.

Такие изменения мембранного потенциала волосковых клеток обусловлены сдвигами катионной проводимости мембраны их верхушки. Градиент потенциала, определяющий вход ионов в эти клетки, складывается из потенциала покоя клетки и положительного заряда эндолимфы. Как отмечалось выше, суммарная трансмембранная разность потенциалов составляет примерно 140 мВ. Сдвиг проводимости мембраны верхней части волосковой клетки сопровождается значительным ионным током, создающим рецепторный потенциал этих клеток. Показателем ионного тока является внеклеточно регистрируемый **микрофонный потенциал улитки** – колебательный процесс, частота которого соответствует характеристикам акустического стимула.



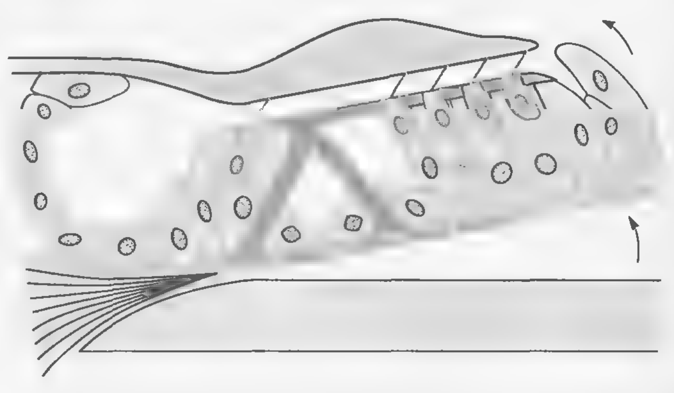


Рис. 36.8. Схема поясняет, почему сгибаются стереоцилии: при движении базилярной мембраны относительно текториальной развивается сдвиговое усилие и происходит смещение волосковых клеток

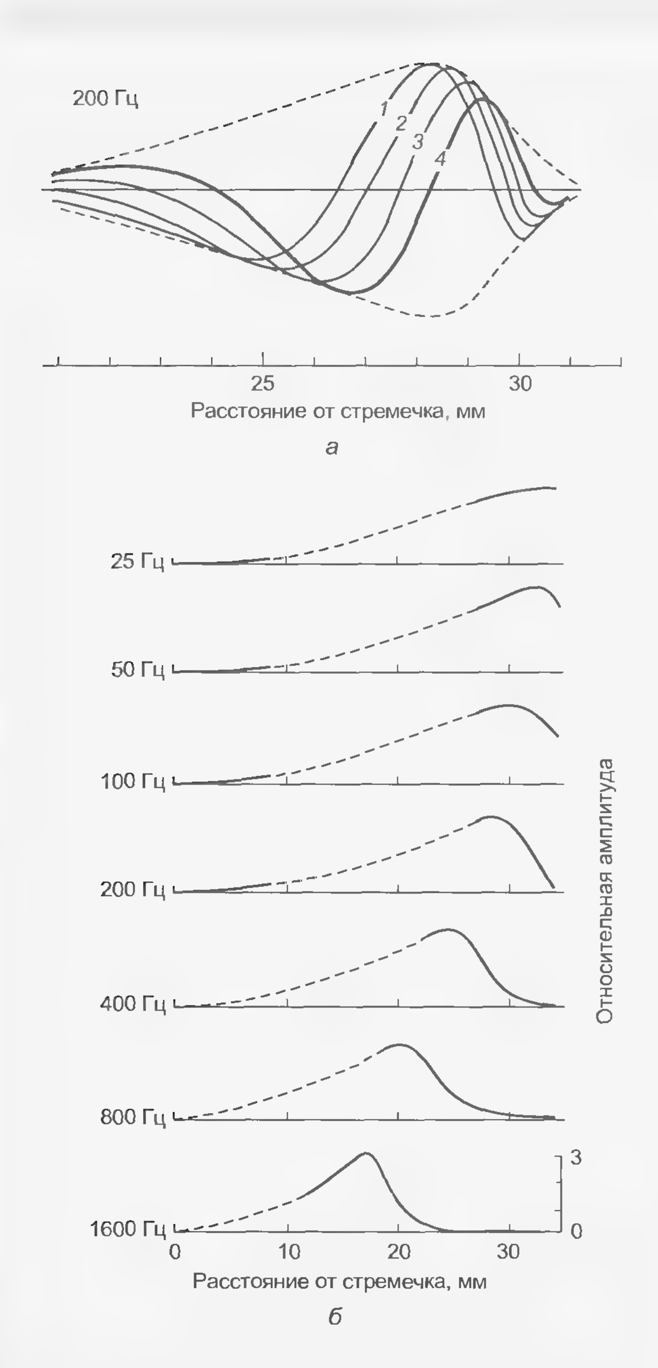


Рис. 36.9. Амплитуда колебаний разных участков базилярной мембраны вдоль кортиева органа зависит от звуковой частоты. (*а*) Бегущая волна в базилярной мембране, вызванная звуком частотой 200 Гц. Кривые *1—4* отражают смещения базилярной мембраны в разные моменты времени, а прерывистая линия — это огибающая кривая, которая соединяет пики бегущей волны. Максимальное смещение наблюдается на расстоянии около 29 мм от овального окна. (*б*) Огибающие кривые для бегущих волн, вызванных несколькими тонами. Обратите внимание, что максимальная амплитуда смещения базилярной мембраны зависит от частоты звука и соответствует ближайшему расстоянию от овального окна (von Bekesy G. *Experiments in hearing*. New York, 1960, McGraw-Hill)

Этот потенциал представляет собой сумму рецепторных потенциалов некоторого числа волосковых клеток.

Так же как фоторецепторы сетчатки, волосковые клетки высвобождают при деполяризации возбуждающий нейромедиатор (вероятно, глутамат или аспартат). Под его действием возникает генераторный потенциал в окончаниях улитковых афферентных волокон, на которых волосковые клетки образуют синапсы. Итак, преобразование звука завершается тем, что колебания базилярной мембраны приводят к периодическим разрядам импульсов в афферентных волокнах слухового нерва. Электрическую активность многих таких волокон можно зарегистрировать внеклеточно в виде составного потенциала действия.

Оказалось, что на звук определенной частоты отвечает только небольшое число улитковых афферентов. Возникновение ответа зависит от расположения афферентных нервных окончаний вдоль кортиева органа, поскольку при одной и той же частоте звука амплитуда смещений базилярной мембраны неодинакова в разных ее участках (рис. 36.9). Это, отчасти, обусловлено различиями ширины мембраны и ее напряжения вдоль кортиева органа. Раньше считалось, что разница резонансной частоты в разных участках базилярной мембраны объясняется различиями ширины и напряжения этих участков. Например, у основания улитки ширина базилярной мембраны 100 мкм, а у верхушки — 500 мкм. Кроме того, у ее основания напряжение мембраны больше, чем у верхушки. Следовательно, участок мембраны около основания должен вибрировать с более высокой частотой, чем участок у верхушки, подобно коротким струнам музыкальных инструментов. Однако эксперименты показали, что

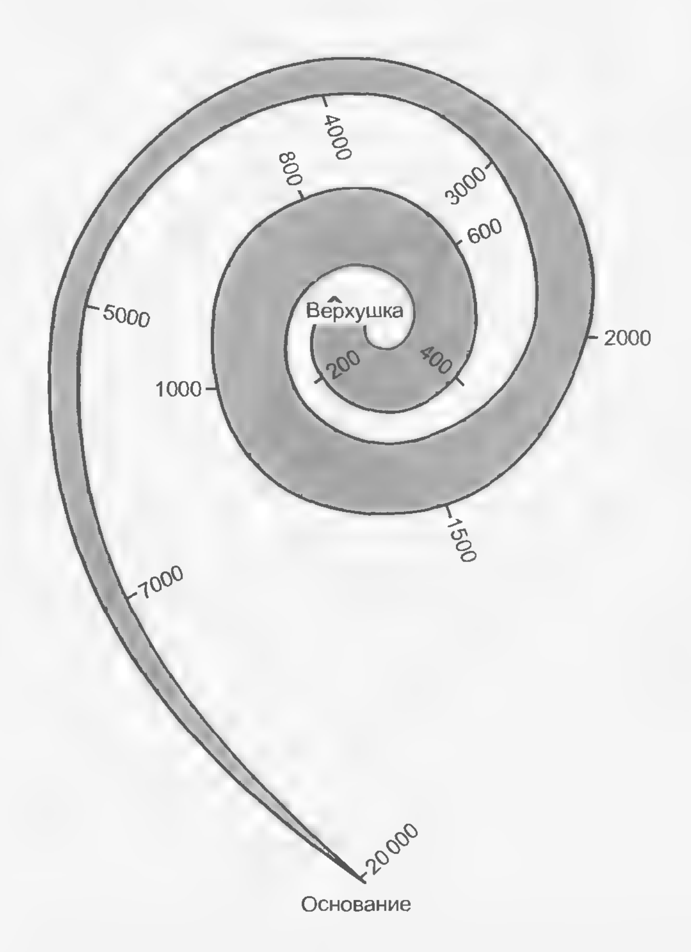


Рис. 36.10. Схема тонотопической карты улитки (Stuhlman O. *An introduction to biophysics*. New York, 1943, John Wiley)

базилярная мембрана колеблется как единое целое, но ней следуют бегущие волны (см. рис. 36.9). При высокочастотных тонах амплитуда волнообразных колебаний базилярной мембраны максимальна ближе к основанию улитки, а при низкочастотных — к верхушке. В действительности базилярная мембрана действует как частотный анализатор; стимул распределяется по ней вдоль кортиева органа таким образом, что волосковые клетки разной локализации отвечают на звуки разной частоты. Это заключение составляет основу **теории места**. Кроме того, расположенные вдоль кортиева органа волосковые клетки настроены на разную частоту звука вследствие их биофизических свойств и особенностей стереоцилий. Благодаря этим факторам получается так называемая тонотопическая карта базилярной мембраны и кортиева органа (рис. 36.10).

36.1.4. Нервные волокна улитки

Активность волосковых клеток кортиева органа вызывает разряды импульсов в первичных афферентных волокнах улиткового нерва. Соответствующие клеточные тела находятся в спиральном ганглии; периферические отростки ганглионарных нейронов оканчиваются у волосковых клеток, а центральные — в улитковых ядрах ствола мозга. В отличие от большинства других первичных афферентных нейронов клетки VIII черепного нерва биполярные. Их сома и аксоны покрыты миелиновой оболочкой.

Характеристические частоты

Частота импульсных разрядов в улитковых афферентных волокнах максимальна при звуковых стимулах определенной частоты, которая называется **характеристической** частотой данного волокна. Ее можно установить по **частотно-пороговой кривой (кривой настройки)** волокна (рис. 36.11). Кривая отражает порог активации нервного волокна в зависимости от частоты звука и, как правило, имеет узкий заостренный низкопороговый и широкий высокопороговый участки. Кривая содержит возбуждающую и тормозную области (рис. 36.11, *а*). Заостренная форма некоторых кривых обусловлена процессами торможения.

Кодирование звука

Импульсная активность улитковых нервных волокон кодирует различные параметры звукового стимула. Длительность стимула сигнализируется продолжительностью разряда, интенсивность (громкость) звука — уровнем активности, т.е. частотой разряда и количеством активных нервных волокон. Частота низких звуков (до 4000 Гц) кодируется благодаря тенденции афферентного волокна давать разряд в фазе со стимулом **(фазовая синхронизация)**. Такая фазовая автоподстройка частоты разряда может происходить, если ее период короче

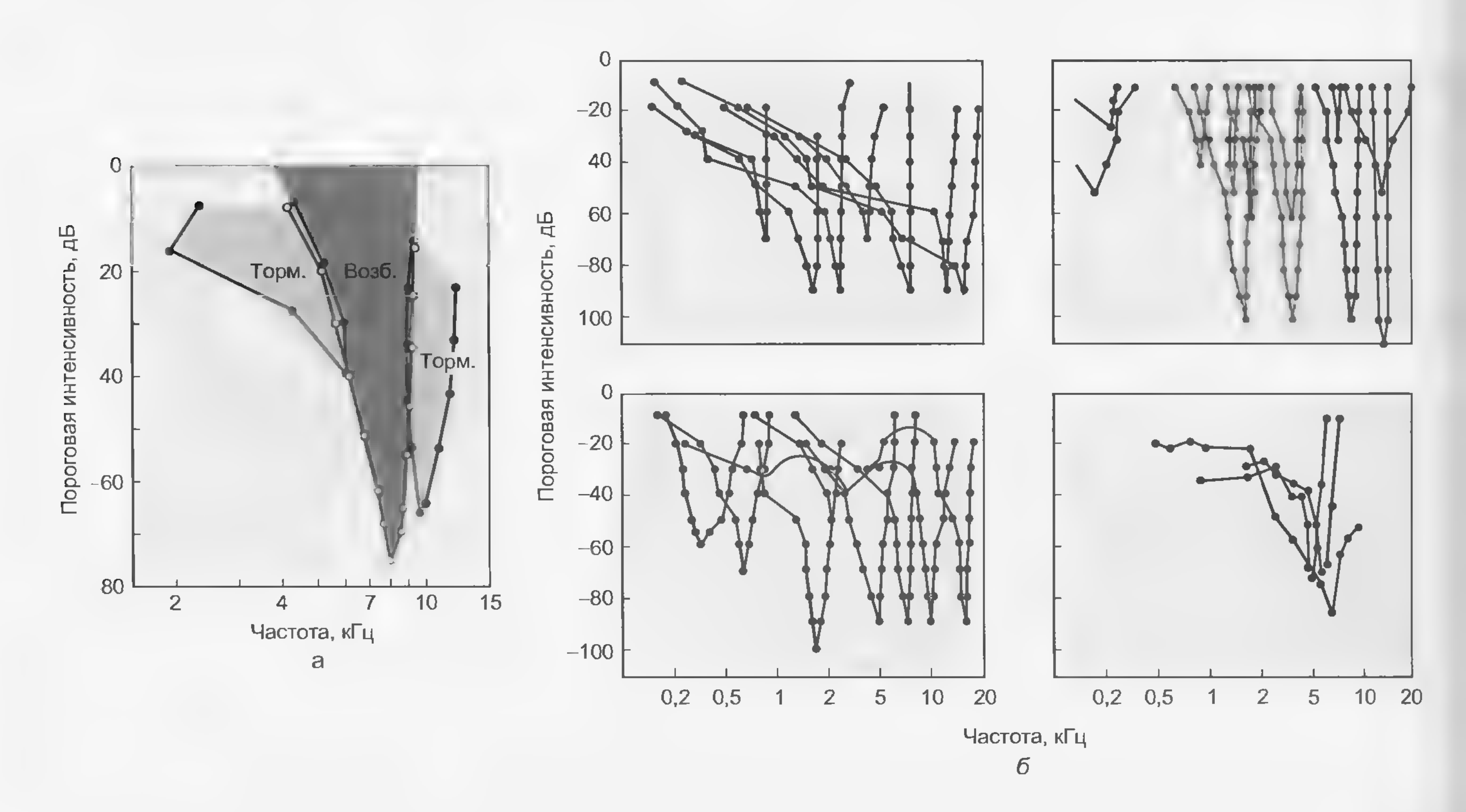


Рис. 36.11. Частотно-пороговые кривые (кривые настройки) для нейронов слуховой системы. Их можно рассматривать как графическое отображение рецептивных полей (а) Частотно-пороговая кривая с возбуждающей (Возб.) и тормозной (Торм.) областями (Arthur R. M. et al. *J. Physiol.* (*Lond.*), 212:593, 1971). (*б*) Частотно-пороговые кривые для волокон улиткового нерва (верхняя левая), нейронов нижнего холмика (верхняя правая), трапециевидного тела (нижняя левая) и медиального коленчатого тела (нижняя правая) (Katsui Y. In: Rosenblith W. F., ed. *Sensory communication*. Cambridge, Mass., 1961, MIT Press)

абсолютного рефрактерного периода, ограничивающего частоту нейронных разрядов уровнем ниже примерно 500 Гц. Следовательно, при частоте звукового тона выше нее не все волокна дают разряд во время каждой волны. Однако ЦНС получает информацию о звуковой частоте благодаря поступлению импульсов от целой популяции афферентных волокон, каждое из которых разряжается в фазе со стимулом. На этих наблюдениях основана **теория частоты**. Для высокочастотных звуков применима теория места. Звуки, вызывающие активацию афферентов волосковых клеток в основании улитки, ЦНС воспринимает как высокочастотные. Таким образом, чтобы объяснить механизм кодирования звука, требуется сочетание теорий места и частоты (**дуплексная**, или **двойственная, теория**).

Серьезное, хотя и не слишком частое нарушение функции волокон улиткового нерва — **невринома (шваннома) слухового нерва**. Это опухоль, возникающая из шванновских клеток VIII черепного нерва. По мере роста она сдавливает улитковый нерв, что может стать причиной звенящего шума в пораженном ухе (тиннит). В конце концов, проведение в волокнах улиткового нерва блокируется и ухо глохнет. Небольшую опухоль можно удалить хирургически, поэтому важна ранняя диагностика. Если опухоль достигнет большого размера, она может не только блокировать весь VIII нерв и нарушить слуховые и вестибулярные функции, но деформировать соседние черепные нервы (V, VII, IX, X), а также вызвать мозжечковые симптомы вследствие давления на ножки мозжечка.

36.1.5. Центральные слуховые пути

Афферентные волокна улиткового нерва оканчиваются синапсами на нейронах дорсального и вентрального ядер ростральной части продолговатого мозга (рис. 36.12). Аксоны этих нейронов участвуют в центральных слуховых путях. Некоторые из них переходят на противоположную сторону мозга и поднимаются в составе латерального лемниска (латеральной петли) — главного восходящего слухового тракта. Другие оканчиваются в ипсилатеральном или контралатеральном верхних ядрах оливы, посылающих проекции через латеральные лемнисковые тракты обеих сторон мозга. Многие слуховые волокна перекрещиваются в трапециевидном теле, некоторые — в покрышке (tegmentum) ствола мозга. Латеральный лемниск оканчивается в нижнем бугорке (холмике) четверохолмия. Два нижних бугорка взаимосвязаны через спайку (комиссуру) нижнего двухолмия. Аксоны нейронов нижнего холмика поднимаются через ручку нижнего холмика (brachium colliculi inferioris), оканчиваясь в медиальном коленчатом теле (МКТ) таламуса. От нейронов МКТ берет начало слуховая лучистость (radiatio acustica), волокна которой образуют синаптические контакты в слуховой коре — поперечной височной извилине височной доли. Нисходящие проекции от слуховой коры поступают к МКТ и нижнему холмику, а проекции от нижнего холмика спускаются к верхнему оливарному комплексу и улитковым ядрам.

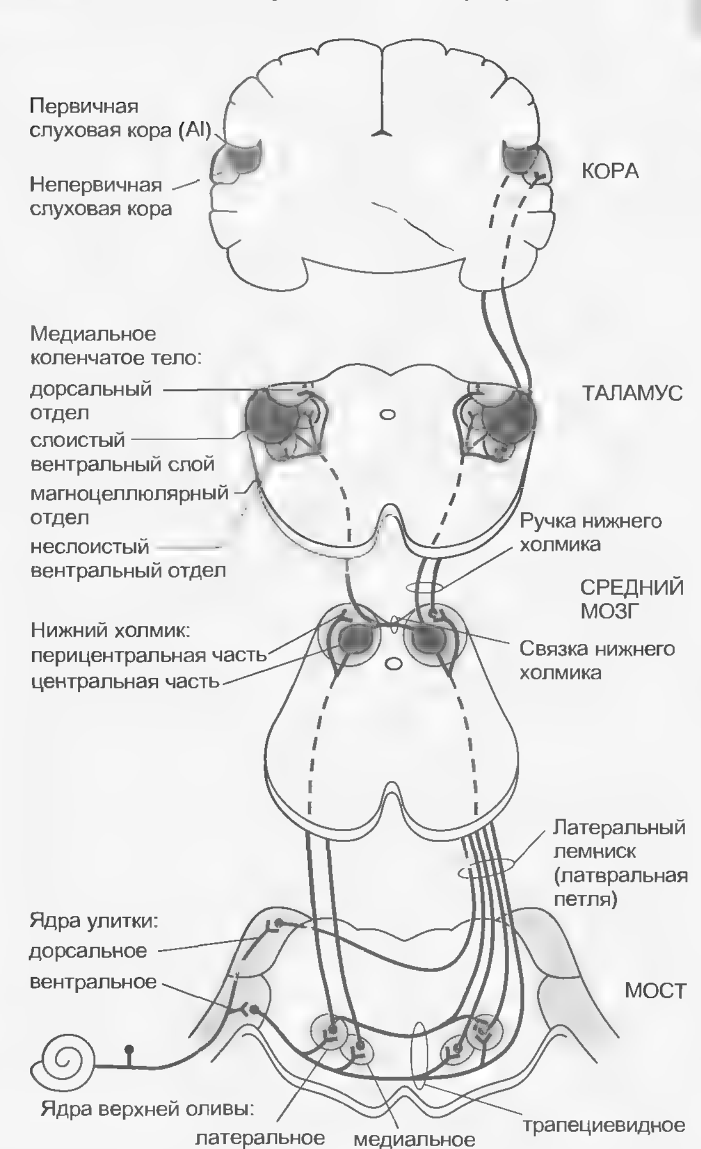


Рис. 36.12. Центральные слуховые пути. Нижний холмик, медиальное коленчатое тело и слуховая кора содержат центральную ядерную (красная) и перицентральную опоясывающую части (розовая)

Восходящий слуховой путь на этапе латерального лемниска содержит волокна, несущие сигналы от обоих ушей. Следовательно, представительство слухового пространства имеет сложную организацию уже на уровне ствола мозга. При повреждении улитковых ядер или более периферических структур может возникнуть односторонняя глухота. Поражения центральных структур не сопровождаются односторонней глухотой, но могут нарушаться локализация источника звука или различение тонов.

На рис. 36.12 представлены центральные и перицентральные области нижнего холмика, МКТ и слуховой коры. **Центральные** (ядерные) **области** — это центральное ядро нижнего холмика, слоистая часть МКТ и пер-

вичной коры (A1). К **перицентральным** (опоясывающим) **областям** относятся: перицентральное ядро нижнего холмика; неслоистые вентральная, дорсальная и магноцеллюлярная области МКТ; участки слуховой коры, не относящиеся к первичной ее области. Центральные области — эволюционно более поздний компонент слуховой системы, ответственный за различение звуковых частот. Перицентральные области получают не только слуховой вход, но также конвергентные входы от зрительной и соматосенсорной систем. Таким образом, перицентральные области, очевидно, участвуют в деятельности (например, речи), требующей интеграции нескольких сенсорных модальностей.

36.1.6. Функциональная организация центральной слуховой системы

Рецептивные поля и тонотопические карты

Ответы нейронов различных структур слуховой системы можно описать с помощью частотно-пороговых кривых (см. рис. 36.11, *б*). Распределение характеристических частот нейронов в пределах ядра или слуховой коры соответствует тонотопической карте. Эти карты обнаружены в улитковых ядрах, верхнем оливарном комплексе, нижнем холмике, МКТ и слуховой коре. При этом в каждой структуре может быть несколько тонотопических карт.

Двусторонние слуховые взаимодействия

На уровнях выше улитковых ядер большинство нейронов слуховых структур отвечают на стимуляцию обоих ушей (т.е. имеют бинауральные рецептивные поля). Подобная организация рецептивных полей позволяет локализовать источник звука. Человек способен различать направление источников звука, угол между которыми составляет всего лишь 1°. Для распознавания источника звука слуховая система использует определенные ключевые признаки: разницу во времени (или фазе) поступления звука к правому и левому уху, а также разницу в силе звука с одной и другой сторон головы.

Эти факторы поставляют информацию о местонахождении источника звука, оказывая влияние на активность нейронов верхнего оливарного комплекса, у которых есть медиальные и латеральные дендриты. На медиальных дендритах в основном располагаются возбуждающие синапсы аксонов от вентрального улиткового ядра противоположной стороны мозга (рис. 36.13). Синапсы на латеральных дендритах – преимущественно тормозные и образованы аксонами от ипсилатерального вентрального улиткового ядра. От разницы в фазе звуковой волны, достигающей одно и другое ухо, зависят амплитудные и временные характеристики возбуждающих и тормозных сигналов, получаемых каждым нейроном медиальной оливы. Активность этого нейрона будет содержать информацию о том, где возникает звук. Что касается латерального верхнего ядра оливы, то оно формирует информацию об источнике звука на основании различий в его силе, достигающей правое и левое ухо.

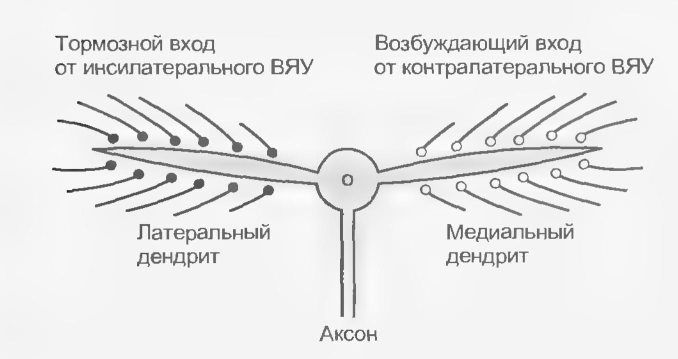


Рис. 36.13. Схема синаптических входов к нейрону медиального верхнего ядра оливарного комплекса (ВЯУ — вентральное ядро улитки)

Слуховая кора

Подобно другим первичным сенсорным областям, первичная слуховая кора организована по принципу последовательной переработки информации. Она не только содержит сенсорные карты (в данном случае тонотопические), но и производит различение признаков. Например, некоторые нейроны избирательно реагируют на направление частотной модуляции. Нейроны первичной слуховой коры группируются в виде изочастотных колонок (все нейроны которых имеют одинаковую характеристическую частоту), а также чередующихся колонок суммации и ослабления. Нейроны суммационных колонок лучше отвечают на бинауральный, а не на монауральный вход. Нейроны ослабляющих колонок, наоборот, реагируют прежде всего на монауральные входы и, следовательно, для такой колонки доминирует одно ухо.

Двусторонние повреждения слуховой коры не нарушают серьезным образом различение частоты или силы звуков, однако страдает определение локализации источника звука и понимание речи. Односторонние повреждения практически не нарушают слуха, особенно если поражено недоминантное (неречевое) полушарие. Очевидно, частотная дискриминация зависит от нижележащих уровней слухового пути, вероятно, от нижнего холмика.

36.1.7. Глухота

Как уже упоминалось, односторонняя глухота возникает при поражениях периферического слухового аппарата или улитковых ядер, но не ЦНС. Избирательная потеря восприятия звуков определенной частоты может быть связана с повреждением кортиева органа (например, при воздействии сильных звуков — громкой рок-музыки или производственных шумов). Степень утраты слуха для разных звуковых частот определяется с помощью аудиометрии. При этом больному через один наушник предъявляются различные тоны с разной силой звука.

Аудиограмма каждого уха показывает пороговое звуковое давление для тонов разной частоты. Сравнение аудиограмм больного и здорового человека позволяет установить степень утраты слуха (в децибелах) и помогает диагностировать ее причины.

При клиническом исследовании часто применяются два простых теста, выявляющих наиболее важные типы дефектов слуха — нарушение проведения звука (кондуктивная тугоухость) и нейросенсорную патологию. Проведение звука оценивается с помощью теста Вебера. Основание вибрирующего камертона помещают на среднюю линию лба и просят больного определить, где находится источник звука. При нормальном слухе звук слышен одинаково обоими ушами. При дефекте проведения (поврежденная барабанная перепонка, жидкость в среднем ухе, перерыв в цепи слуховых косточек) больной слышит звук с пораженной стороны, поскольку он передается к улитке через кость. В результате кортиев орган активируется слабее, чем при нормальном проведении звука через барабанную перепонку и косточковый аппарат. Одной из причин определения больным источника звука именно с пораженной стороны может состоять в том, что восприятию тона нормальным ухом мешает фоновый шум (**слуховое маскирование**). Аналогичный эффект наблюдается, если здоровый человек во время теста Вебера заткнет пальцем одно ухо; этим подтверждается, что выявляемый дефект обусловлен именно нарушением механизма проведения звука. Больные с нейросенсорной патологией (повреждение кортиева органа, улиткового нерва либо улитковых ядер) воспринимают тон как звучащий с нормальной стороны. При **тесте Ринне** звучащий камертон держат на сосцевидном отростке до тех пор, пока больной не перестанет слышать звук. Тогда камертон переносят непосредственно к наружному слуховому проходу. Люди с нормальным слухом опять слышат тон. Если нарушено проведение звука, тон не слышен, потому что костная проводимость лучше, чем воздушная. Люди с нейросенсорной патологией слышат тон снова.

36.2. ВЕСТИБУЛЯРНАЯ СИСТЕМА

Вестибулярная система воспринимает угловое и линейное ускорения головы. Сигналы этой системы запускают движения головы и глаз, обеспечивающие стабильное зрительное изображение на сетчатке, а также коррекцию позы тела для поддержания равновесия. При описании вестибулярной системы в этом подразделе основное внимание уделено сенсорным аспектам и центральным проводящим путям. Ее роль в управлении движениями будет рассмотрена в гл. 39.

36.2.1. Вестибулярный аппарат

Строение вестибулярного лабиринта

Так же как улитка, вестибулярный аппарат представляет собой перепончатый лабиринт, находящийся в костном лабиринте (рис. 36.14). На каждой стороне головы он образован тремя **полукружными каналами (горизонтальным, вертикальным передним (верхним)** и **вертикальным задним)** и двумя **отолитовыми органами**. Все эти структуры погружены в перилимфу и заполнены эндолимфой. В состав отоли-

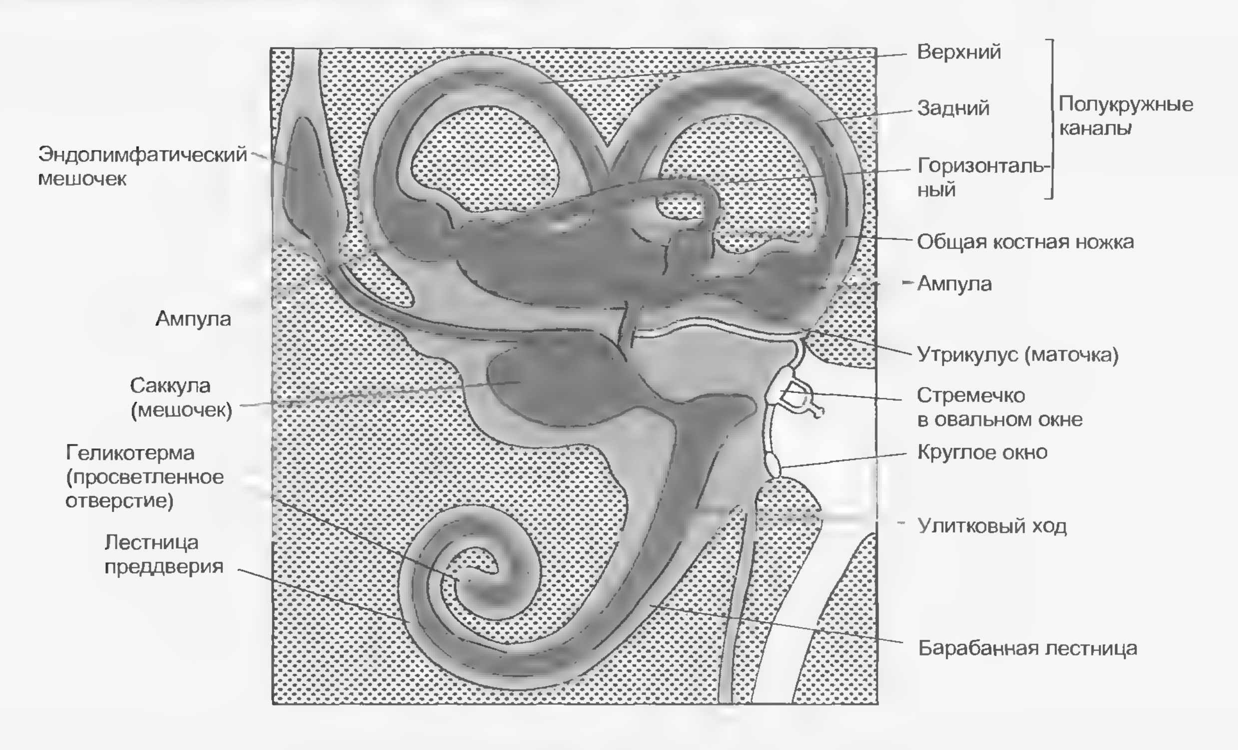


Рис. 36.14. Строение вестибулярного аппарата (Kandel E., Schwartz J.H. *Principles of neural science*. New York, 1981, Elsevier North-Holland)

гового органа входят **утрикулус** (utriculus; эллиптический мешочек, маточка) и **саккулус** (sacculus; сферический мешочек). Один конец каждого полукружного канала расширен в виде **ампулы**. Все эти каналы выходят в утрикулус. Утрикулус и саккулус сообщаются между собой через **соединяющий проток** (ductus reuniens). От него берет начало **эндолимфатический проток** (ductus endolymphaticus). Он заканчивается эндолимфатическим мешком, образующим соединение с улиткой. Через это соединение в вестибулярный аппарат поступает эндолимфа, секретируемая сосудистой полоской улитки.

Каждый из полукружных каналов одной стороны головы расположен в той же плоскости, что и соответствующий ему канал другой. Благодаря этому соответствующие участки сенсорного эпителия двух парных каналов воспринимают движения головы в любой плоскости. Рис. 36.15 демонстрирует ориентацию полукружных каналов по обе стороны головы; обратите внимание, что улитка находится рострально от вестибулярного аппарата и ее верхушка лежит латерально. Два горизонтальных канала по обе стороны головы образут пару, так же как два вертикальных передних и два вертикальных задних канала. У горизонтальных каналов есть интересная особенность: они находятся в плоскости горизонта при наклоне головы на 30°. Утрикулус ориентирован почти горизонтально, а саккулус – вертикально.

Ампула каждого полукружного канала содержит сенсорный эпителий в виде так называемого **ампулярного гребешка** (crista ampularis) с вестибулярными волосковыми клетками (рис. 36.16). Они иннервируются первичными афферентными волокнами вестибулярного нерва, составляющего часть VIII черепного нерва. Волосковые клетки вестибулярного аппарата подобно аналогичным клеткам улитки несут на своей верхушке пучок стереоцилий (ресничек). Однако они еще имеют одиночную **киноцилию**. Все реснички ампулярных клеток погружены в желеобразную структуру – **купулу**, которая располагается поперек ампулы, полностью перекрывая ее просвет. При угловом (вращательном) ускорении головы она отклоняется; соответственно сгибаются реснички волосковых клеток. У купулы такой же удельный вес (плотность), как у эндолимфы, поэтому на нее не влияет линейное ускорение, создаваемое силой тяжести (гравитационное ускорение).

Сенсорный эпителий отолитовых органов – это **макула утрикулуса** (macula utriculi) и **макула саккулуса** (macula sacculi) (рис. 36.17). Каждая макула (пятно) выстлана вестибулярными волосковыми клетками. Их стереоцилии и киноцилия, так же как реснички волосковых клеток ампулы, погружены в желеобразную массу. Отличие желеобразной массы отолитовых органов в том, что она содержит многочисленные отолиты (мельчайшие «каменистые» включения) – кристаллы карбоната кальция (кальцита). Желеобразная масса вместе с ее отолитами называется **отолитовой мембраной**. За счет присутствия кристаллов кальцита удельный вес (плотность) отолитовой мембраны примерно в два раза выше, чем у эндолимфы, поэтому она легко сдвигается под действием линейного ускорения, создаваемого силой тяжести. Угловое ускорение головы к такому эффекту не приводит, поскольку отолитовая мембрана почти не выступает в просвет перепончатого лабиринта.

Иннервация сенсорного эпителия вестибулярного аппарата

Тела клеток первичных афферентных волокон вестибулярного нерва располагаются в **ганглии Скарпа**. Так же как нейроны спирального ганглия, это биполярные клетки; их тела и аксоны миелинизированы. Вестибулярный нерв посылает отдельную ветвь к каждой макуле сенсорного эпителия (рис. 36.18). Этот нерв располагается вместе с улитковым и лицевым нервами во внутреннем слуховом проходе (meatus) черепа.

Вестибулярные волосковые клетки делятся на два типа (рис. 36.19). Клетки I типа имеют форму колбы и образуют синаптические соединения с бокаловидными окончаниями первичных афферентов вестибулярного нерва. Клетки II типа – цилиндрические; их синаптические контакты находятся на тех же первичных афферентах. Синапсы вестибулярных эфферентных волокон расположены на окончаниях первичных афферентов клеток I типа. С клетками II типа эти волокна образуют прямые синаптические контакты. Такая организация аналогична рассмотренной выше при описании контактов афферентных и эфферентных волокон улиткового нерва с внутренними и наружными волосковыми клетками кортиева органа (см. рис. 36.7). Присутствием эфферентных нервных окончаний на клетках II типа может объясняться нерегулярность разрядов в их афферентах.

Преобразование (трансдукция) вестибулярных сигналов

Так же как у волосковых клеток улитки, мембрана вестибулярных волосковых клеток функционально поляризована. Когда стереоцилии сгибаются в сторону самой длинной реснички (киноцилии), возрастает катионная проводимость мембраны верхушки клетки и вестибулярная волосковая клетка деполяризуется (рис. 36.20). И наоборот, при наклоне стереоцилий в противоположную сторону происходит гиперполяризация клетки. Из волосковой клетки тонически (постоянно) высвобождается возбуждающий нейромедиатор (глутамат либо аспартат), так что афферентное волокно, на котором эта клетка образует синапс, генерирует импульсную активность спонтанно, в отсутствие звуковых сигналов. При деполяризации увеличивается высвобождение нейромедиатора и частота разряда в афферентном волокне возрастает. В случае гиперполяризации, наоборот, высвобождается меньшее количество нейромедиатора и частота разряда снижается вплоть до полного прекращения импульсации.

Полукружные каналы

Как уже говорилось, при поворотах головы волосковые клетки ампулы получают сенсорную информа-

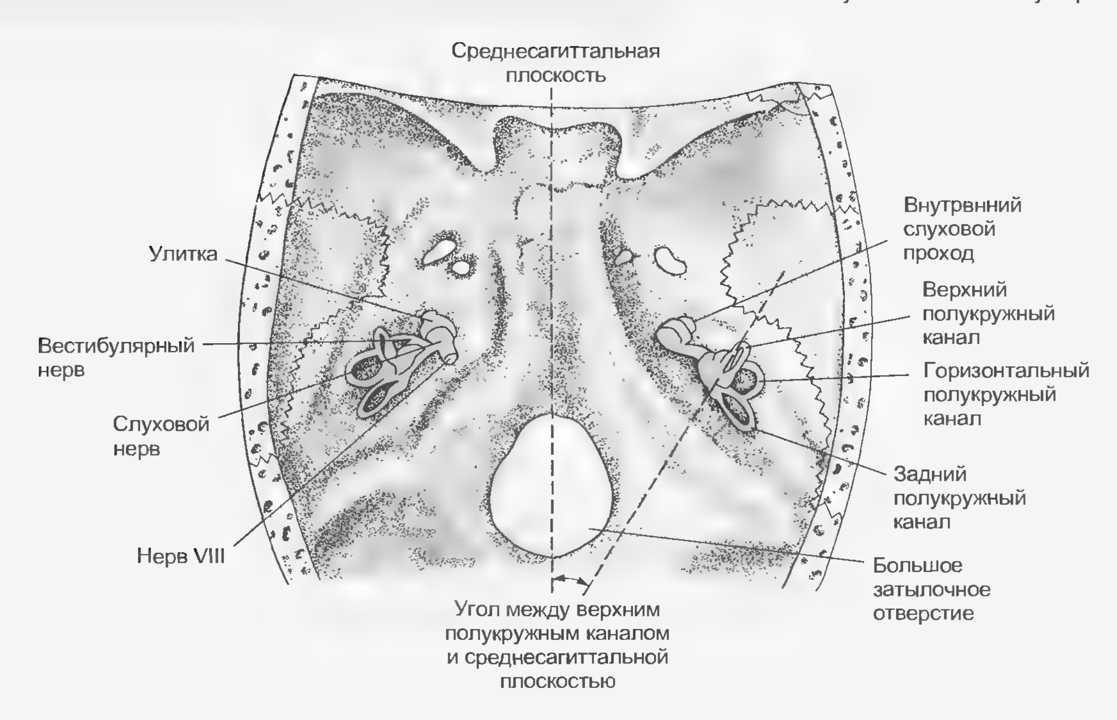


Рис. 36.15. Вид сверху на основание черепа. Видна ориентация структур внутреннего уха. Обратите внимание на пары контралатеральных полукружных каналов, находящиеся в одной плоскости (по два горизонтальных, верхних (передних) и нижних (задних) канала) (Kandel E., Schwartz J. H. *Principles of neural science*. New York, 1981, Elsevier North-Holland)

Купула
Рецепторные клетки
Опорные клетки
а

Купула
Просвет ампулы
Ампулярный гребешок
Соединение с утрикулусом
Ампулярный нерв
Соединение с горизональным полукружным каналом
б

Инерционная сила жидкости
Направление ускорения головы
в

Рис. 36.16. (а) Схема разреза через ампулярный гребешок. Стереоцилии и киноцилия каждой волосковой клетки погружены в купулу (Wersall J. *Acta Otolaryngol*. (Stockh.) Suppl.162:1, 1956). (*б*, *в*) Положение купулы до поворота головы (*б*) и во время поворота (*в*) (Kandel E.. Schwartz J. H. *Principles of neural science*. New York, 1991, Elsevier)

а

б

Рис. 36.17. Строение отолитовых органов: (*а*) саккулус; (*б*) утрикулус (Lindeman H. H. Adv. *Otorhinolaryngol*. 20:405. 1973)

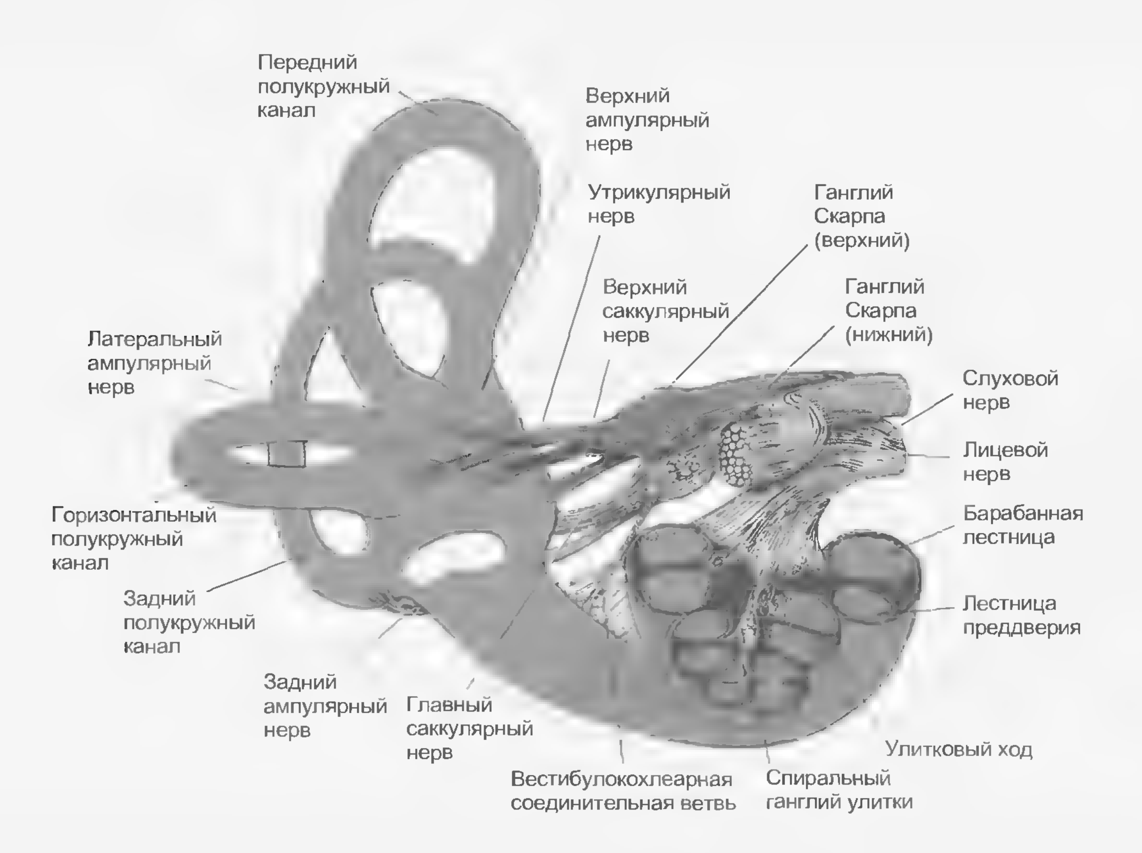


Рис. 36.18. Иннервация перепончатого лабиринта (Best C. H., Taylor N. B. *Physiological basis of medical practice*. Baltimore, 1966, Williams and Wilkins)

цию, которую направляют в головной мозг. Механизм этого явления заключается в том, что угловые ускорения (повороты головы) сопровождаются сгибанием ресничек на волосковых клетках ампулярного гребешка и, как следствие, сдвигом мембранного потенциала и изменением количества высвобождаемого нейромедиатора. При угловых ускорениях эндолимфа в силу своей инерции смещается относительно стенки перепончатого лабиринта и давит на купулу. Сдвиговое усилие заставляет реснички сгибаться. Все реснички клеток каждого ампулярного гребешка ориентированы в одинаковом направлении. В горизонтальном полукружном канале они обращены к утрикулусу, в ампулах двух других полукружных каналов — от него.

Изменения разряда афферентов вестибулярного нерва под действием углового ускорения можно видеть на примере горизонтального полукружного канала. На рис. 36.21 схематически изображены полукружные каналы и утрикулусы правой и левой сторон (вид сверху). Киноцилии всех волосковых клеток здесь обращены к утрикулусу. Следовательно, при сгибании к нему ресничек частота афферентного разряда повышается, а при сгибании от него — снижается. На рис. 36.21 показан случай, когда голова поворачивается налево. При этом эндолимфа в горизонтальных полукружных каналах смещается вправо. В результате реснички волосковых клеток левого канала сгибаются в сторону утрикулуса, а в правом канале — от него. Соответственно частота разряда в афферентах левого горизонтального канала повышается, а в афферентах правого уменьшается.

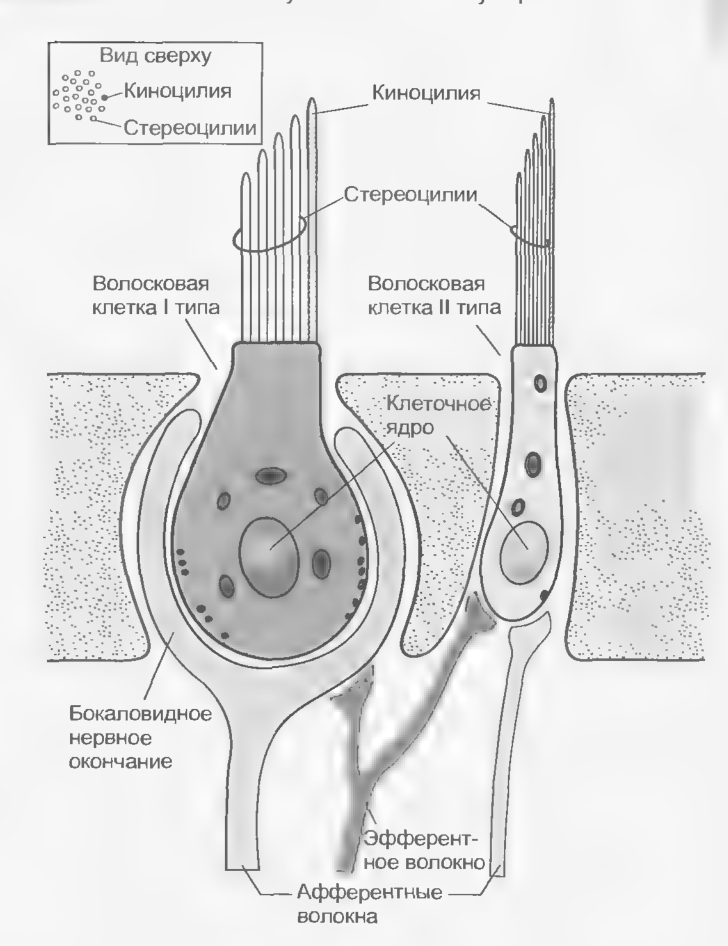


Рис. 36.19. Вестибулярные волосковые клетки I и II типов. На врезке справа: вид сверху на стереоцилии и киноцилии. Обратите внимание, где находятся контакты афферентных и эфферентных волокон

При раздражении вестибулярного лабиринта (например, при **болезни Меньера**) наблюдаются ритмические содружественные смещения взглядов двух глаз с последующими быстрыми движениями назад (**саккадами**). Это явление называется **нистагм** (см. гл. 39). Движения глаз сопровождаются **головокружением** (вертиго) и часто **тошнотой**. Мозг интерпретирует различие входов от правого и левого вестибулярного аппарата как движение головы. Раздражение (или разрушение) одного из лабиринтов приводит к асимметрии входов и, как следствие, аномальным движениям глаз и психофизиологическим явлениям.

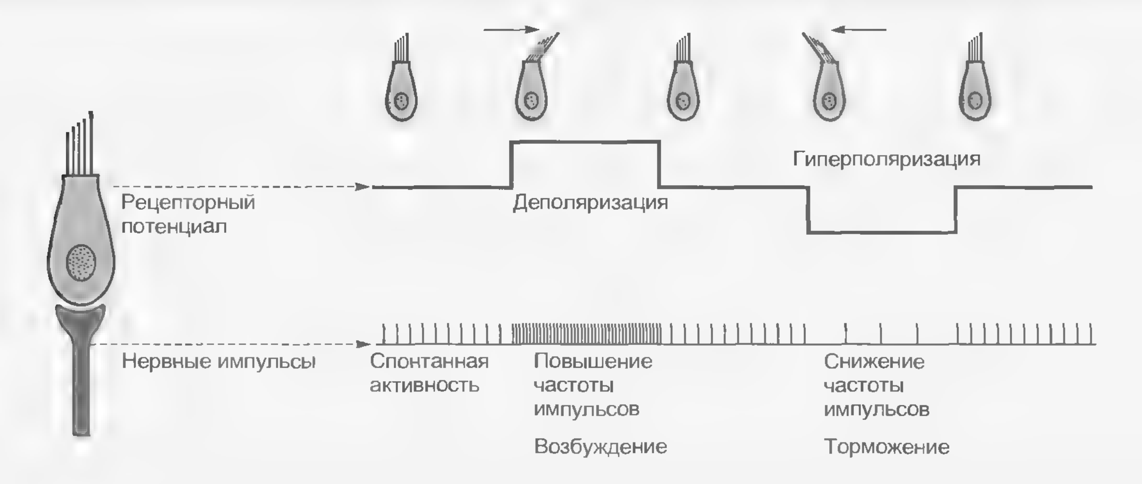


Рис. 36.20. Функциональная поляризация вестибулярных волосковых клеток. При сгибании стереоцилий по направлению к киноцилии волосковая клетка деполяризуется и в афферентном волокне возникает возбуждение. При сгибании в сторону от киноцилии волосковая клетка гиперполяризуется и афферентный разряд ослабевает или прекращается (Kandel E., Schwartz J.H. *Principles of neural science*. New York, 1981, Elsevier North-Holland)

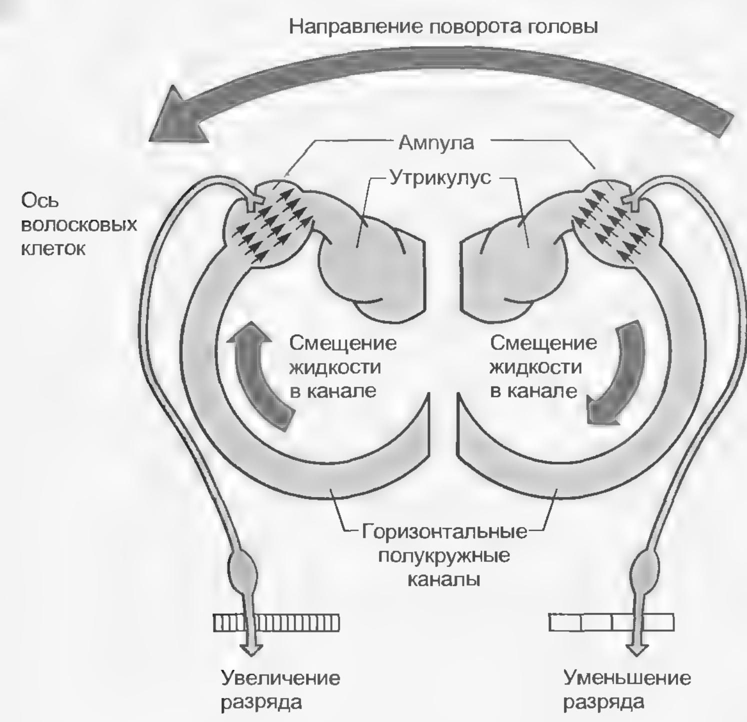


Рис. 36.21. Влияние поворота головы налево на импульсную активность в вестибулярных афферентных волокнах волосковых клеток в горизонтальных полукружных каналах. Маленькие стрелки отражают функциональную поляризацию волосковых клеток. Большая стрелка вверху указывает направление движения головы. Две более короткие — относительное перемещение эндолимфы

Отолитовые органы

В отличие от волосковых клеток ампулярных гребешков волосковые клетки отолитовых органов ориентированы не в одном направлении, а в зависимости от их положения относительно гребня **(стриолы)** отолитового органа (рис. 36.22). В утрикулусе киноцилии волосковых клеток по обе стороны стриолы обращены к ней, тогда как в саккулусе они ориентированы от нее. Поскольку стриола каждого отолитового органа изогнута, ориентация разных волосковых клеток неодинакова. При наклоне головы сила тяжести создаст линейное ускорение, и отолитовые мембраны смещаются, изменяя наклон ресничек волосковых клеток. Следовательно, изменяются характеристики входа от отолитовых органов в ЦНС. Линейные ускорения, возникающие в других ситуациях, например, при космическом полете или свободном падении, тоже изменяют выход от отолитовых органов.



Рис. 36.22. Функциональная поляризация волосковых клеток отолитовых органов: (*а*) утрикулус; (*б*) саккулус. Стриола (на а и б) обозначена пунктиром (Spoendlin H.H. In: Wolfson R.J., ed. *The vestibular system and its diseases*. Philadelphia, 1966, University of Pennsylvania Press)

36.2.2. Центральные вестибулярные пути

Вестибулярные афферентные волокна проецируются через вестибулярный нерв к стволу мозга. Как отмечалось выше, тела клеток этих афферентов находятся в ганглии Скарпа. Афферентные волокна оканчиваются в вестибулярных ядрах ростральной части продолговатого мозга и каудальной части варолиева моста (рис. 36.23). К вестибулярным ядрам относятся верхнее, латеральное, медиальное и нижнее. Афферентные волокна от ампул оканчиваются преимущественно в верхнем, латеральном и медиальном вестибулярных ядрах, а от отолитовых органов — главным образом в нижнем вестибулярном. Кроме того, афферентные волокна дают коллатерали к мозжечку (см. рис. 36.23, справа — стрелки, направленные вверх).

От вестибулярных ядер берут начало многие проекции, часть которых показана на рис. 36.23, слева. Верхнее и медиальное вестибулярные ядра проецируются через медиальный продольный пучок к ядрам глазодвигательного нерва, поэтому неудивительно, что вестибулярные ядра управляют движениями глаз (вестибуло-окулярный рефлекс). От латерального и медиального вестибулярных ядер начинаются латеральный и медиальный вестибулоспинальные тракты. Они обеспечивают активацию соответственно позных и шейных мышц, участвуя в поддержании равновесия и движени-

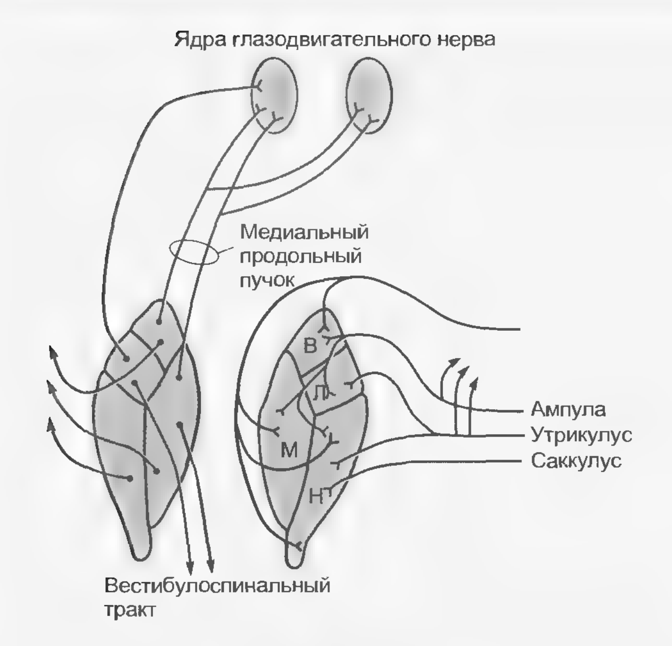


Рис. 36.23. Схема основных вестибулярных путей. Справа — афферентные связи вестибулярных ядер (В, Л, М и Н — верхнее, латеральное, медиальное и нижнее вестибулярное ядра соответственно). Слева — выходящие пути от вестибулярных ядер

ях головы. Вестибулярные ядра посылают также проекции к мозжечку, ретикулярной формации и контралатеральному вестибулярному аппарату (см. рис. 36.23, стрелки, направленные налево), а также к таламусу. Последний опосредует осознанные ощущения, относящиеся к равновесию тела. Кроме того, из вестибулярных ядер выходят эфферентные волокна.

Вестибулярные рефлексы и клинические тесты рассматриваются в гл. 39.

Резюме

1. Звуковые волны представляют собой сочетание чистых тонов; компоненты звука выявляются с помощью анализа Фурье. Чистые тоны характеризуются амплитудой, частотой и фазой.

2. Звуковое давление измеряется в децибелах. Слуховая чувствительность наиболее высока при частоте около 3000 Гц.

3. Ухо состоит из трех основных частей: наружного, среднего и внутреннего. Компонентами наружного уха являются ушная раковина и наружный слуховой проход. В среднем ухе находятся барабанная перепонка и цепь слуховых косточек, которая заканчивается у овального окна. Среднее ухо отделено от внутреннего овальным и круглым окнами. Аппарат среднего уха осуществляет согласование импедансов при передаче энергии от воздушного пространства к жидкости, заполняющей внутреннее ухо.

4. Внутреннее ухо содержит улитку и вестибулярный аппарат. В улитке три главных компонента: лестница преддверия и барабанная лестница (части костного лабиринта), а также средняя лестница (часть перепончатого лабиринта). Костный лабиринт заполнен перилимфой, перепончатый — эндолимфой.

5. На дне улиткового хода на базилярной мембране расположен кортиев орган — аппарат преобразования звуковых сигналов. Волосковые клетки кортиева органа образуют синапсы на окончаниях улитковых афферентных волокон. Кроме того, активность этих клеток регулируется эфферентными волокнами от верхнего оливарного комплекса. Когда базилярная мембрана колеблется, текториальная мембрана смещается и контактирующие с ней стереоцилии волосковых клеток сгибаются в результате сдвигового усилия. Сгибание стереоцилий сопровождается изменением проводимости клеточной мембраны. Вследствие этого из волосковых клеток высвобождается нейромедиатор, вызывающий генераторный потенциал в улитковых афферентных волокнах.

6. Волосковые клетки в основании улитки эффективнее активируются высокочастотными звуками, а клетки у верхушки улитки — низкочастотными. Тонотопическая организация обнаружена и в центральных слуховых структурах: улитковых ядрах, верхнем оливарном комплексе, нижнем холмике, медиальном коленчатом теле и первичной слуховой коре.

7. Переработка звуковых сигналов в центральных слуховых путях позволяет организму определять местонахождение источников звука, анализировать его частоту и силу, распознавать речь.

8. Вестибулярный аппарат каждой половины головы входит в состав перепончатого лабиринта и включает в себя три полукружных канала (горизонтальный, верхний и задний) и два отолитовых органа (утрикулус и саккулус). Эти структуры преобразуют действующие на голову сигналы — угловое ускорение (полукружные каналы) и линейное ускорение (отолитовые органы).

9. Сенсорный эпителий в виде ампулярного гребешка находится в расширении (ампуле) полукружного канала. Реснички (стереоцилии и одиночная киноцилия) каждой волосковой клетки погружены в купулу. При угловых ускорениях происходит смещение эндолимфы, сопровождаемое сдвигом купулы и сгибанием ресничек. Если реснички сгибаются в сторону киноцилии, волосковая клетка деполяризуется и возрастает частота импульсного разряда афферентных волокон.

10. В отолитовых органах реснички волосковых клеток погружены в отолитовую мембрану, которая благодаря содержащимся в ней отолитам чувствительна к гравитационным воздействиям. При линейных ускорениях она смещается. Волосковые клетки отолитовых органов ориентированы поразному, и сигналы о движениях головы кодируются структурированным входом в ЦНС от афферентных волокон.

11. Центральные восходящие вестибулярные пути — это афферентные связи четырех вестибулярных ядер и мозжечка. Вестибулярные ядра посылают проекции: а) через медиальный продольный пучок к ядрам глазодвигательного нерва — управление положением глаз; б) в латеральный вестибулоспинальный тракт, опосредующий возбуждение позных мышц, — управление равновесием; в) в медиальный вестибулоспинальный тракт, активирующий мотонейроны шейных мышц, — управление положением головы.

Вопросы для повторения

1. Что такое тонотопическая карта, в каких структурах она обнаружена?

2. Как осуществляется преобразование (трансдукция) звуковых сигналов?

3. Каким образом кодируются звуковые сигналы?

4. Опишите нервные механизмы пространственной локализации источника звука.

5. Как изменится частота разряда вестибулярных афферентных волокон левого горизонтального полукружного канала при повороте головы направо?

37

ГЛАВА

ХИМИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Ощущения вкуса (вкусовая чувствительность) и запаха (обонятельная чувствительность) создаются химическими стимулами при еде, питье, вдыхании воздуха. В эволюции человека эта сенсорная модальность не имела такого жизненно важного значения, как некоторые другие виды чувствительности. Однако от вкусовых и обонятельных ощущений зависит качество жизни, а кроме того, они способствуют пищеварению. У животных химическая чувствительность играет роль в выживании и обеспечивает значимые виды их социального поведения: половое, пищевое, территориальное.

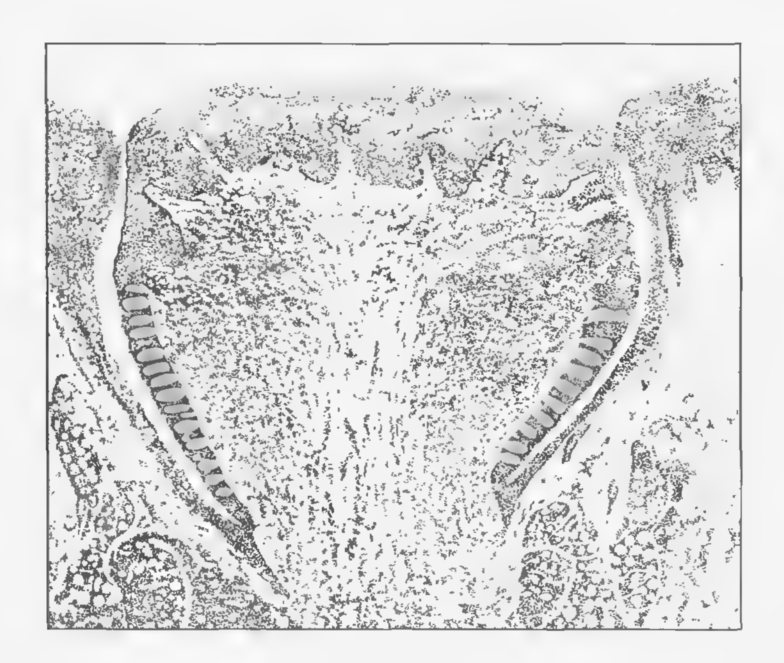
37.1. ВКУС

Знакомые всем нам вкусовые ощущения на самом деле представляют собой смеси четырех элементарных вкусовых качеств: соленого, сладкого, кислого и горького. Особенно эффективно вызывают соответствующие вкусовые ощущения четыре вещества: хлористый натрий (NaCl), сахароза, соляная кислота (HCl) и хинин.

37.1.1. Вкусовые рецепторы

Вкусовые ощущения возникают при активации хеморецепторов во вкусовых почках (вкусовых луковицах). Каждая **вкусовая почка** (calicilus gustatorius) содержит от 50 до 150 сенсорных (хеморецептивных, вкусовых) клеток, а также поддерживающие (опорные) и базальные клетки (рис. 37.1). Базальная часть сенсорной клетки образует синапс на окончании первичного афферентного аксона. Есть два типа хеморецептивных клеток, содержащих разные синаптические пузырьки: с электроноплотным центром либо круглые прозрачные пузырьки. Апикальная поверхность клеток покрыта микроворсинками, направленными к вкусовой поре.

Хеморецепторные молекулы микроворсинок взаимодействуют со стимулирующими молекулами, которые попадают во вкусовую пору (вкусовое отверстие) из жидкости, омывающей вкусовые почки. Эта жидкость частично продуцируется железами между вкусовыми почками. В результате сдвига мембранной проводимости в сенсорной клетке возникает рецепторный потенциал и высвобождается возбуждающий нейромедиатор. Под влиянием нейромедиатора в первичном афферент-





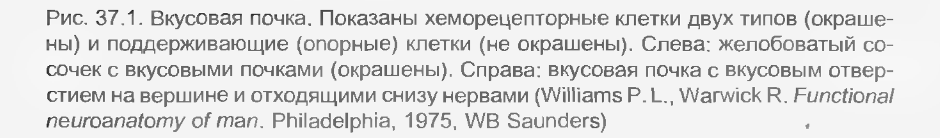


Рис. 37.1. Вкусовая почка. Показаны хеморецепторные клетки двух типов (окрашены) и поддерживающие (опорные) клетки (не окрашены). Слева: желобоватый сосочек с вкусовыми почками (окрашены). Справа: вкусовая почка с вкусовым отверстием на вершине и отходящими снизу нервами (Williams P.L., Warwick R. *Functional neuroanatomy of man*. Philadelphia, 1975, WB Saunders)

ном волокне развивается генераторный потенциал и создается импульсный разряд, передаваемый в ЦНС.

Кодирование четырех первичных вкусовых качеств не основывается на полной избирательности сенсорных клеток. Каждая клетка отвечает на стимулы нескольких из них, однако наиболее активно, как правило, только на одно. Различение вкусового качества зависит от пространственно упорядоченного входа из популяции сенсорных клеток. Интенсивность стимула кодируется количественными характеристиками вызванной им активности (частотой импульсов и количеством возбужденных нервных волокон).

37.1.2. Пространственное распределение и иннервация вкусовых почек

Вкусовые почки содержатся во вкусовых сосочках разного типа на поверхности языка, нёба, глотки и гортани (рис. 37.2, *в*). На передней и боковой частях языка расположены **грибовидные** и **листовидные сосочки**, а на поверхности основания (корня) – **желобоватые**, в состав которых может входить несколько сотен вкусовых почек. Общее число вкусовых почек у человека достигает нескольких тысяч.

Специфическая вкусовая чувствительность неодинакова в разных зонах поверхности языка (рис. 37.2, *а*). Сладкий вкус лучше всего воспринимается кончиком языка, соленый и кислый – боковыми зонами, а горький – корнем.

Вкусовые почки иннервируются тремя черепными нервами, два из которых показаны на рис. 37.2, *б*. **Барабанная струна** (chorda tympani – ветвь лицевого нерва) снабжает вкусовые почки передних двух третей языка, **языкоглоточный нерв** – задней трети (см. рис. 37.2, *б*). **Блуждающий нерв** иннервирует некоторые вкусовые почки гортани и верхней части пищевода.

Вкусовая чувствительность не подлежит проверке при стандартном неврологическом исследовании. Однако более подробное обследование может включать оценку ощущений, вызываемых нанесением тестовых веществ на передние две трети и заднюю треть языка с каждой его стороны. Язык должен быть высунут наружу, чтобы исключить смешивание тестовых веществ со слюной и их попадание на другие области языка. Кроме того, ощущение вкуса можно тестировать путем приложения гальванического тока к языку. Потеря вкусовой чувствительности наблюдается, например, при поражении черепного нерва, в состав которого входят вкусовые афферентные волокна.

37.1.3. Центральные вкусовые пути

Тела клеток, которым принадлежат вкусовые волокна VII, IX и X черепных нервов, находятся соответственно в коленчатом, каменистом и узловатом ганглиях (рис. 37.3). Центральные отростки их афферентных

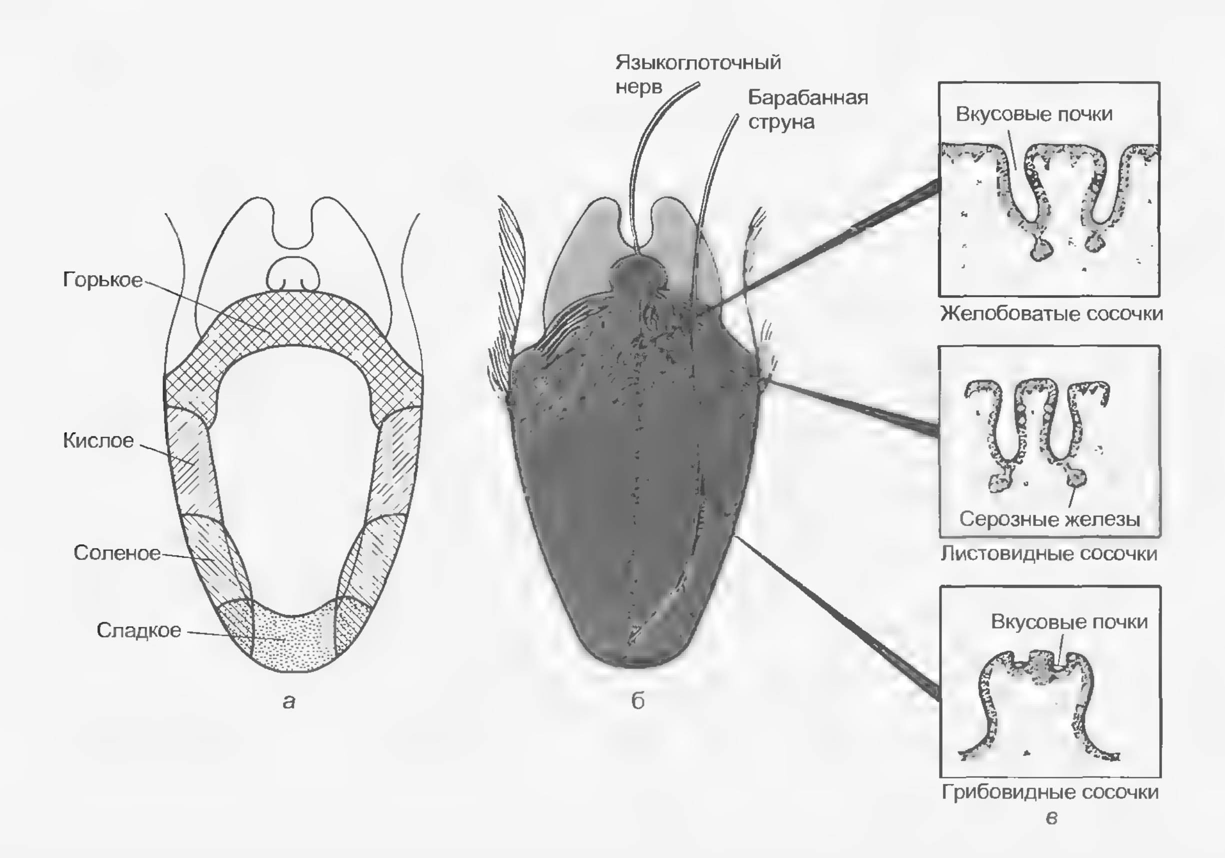


Рис. 37.2. (*а*) Распределение зон четырех элементарных вкусовых качеств на поверхности языка. (*б*) Иннервация двух передних третей и задней трети поверхности языка лицевым и языкоглоточным нервами. (*в*) Организация вкусовых почек в сосочках трех типов

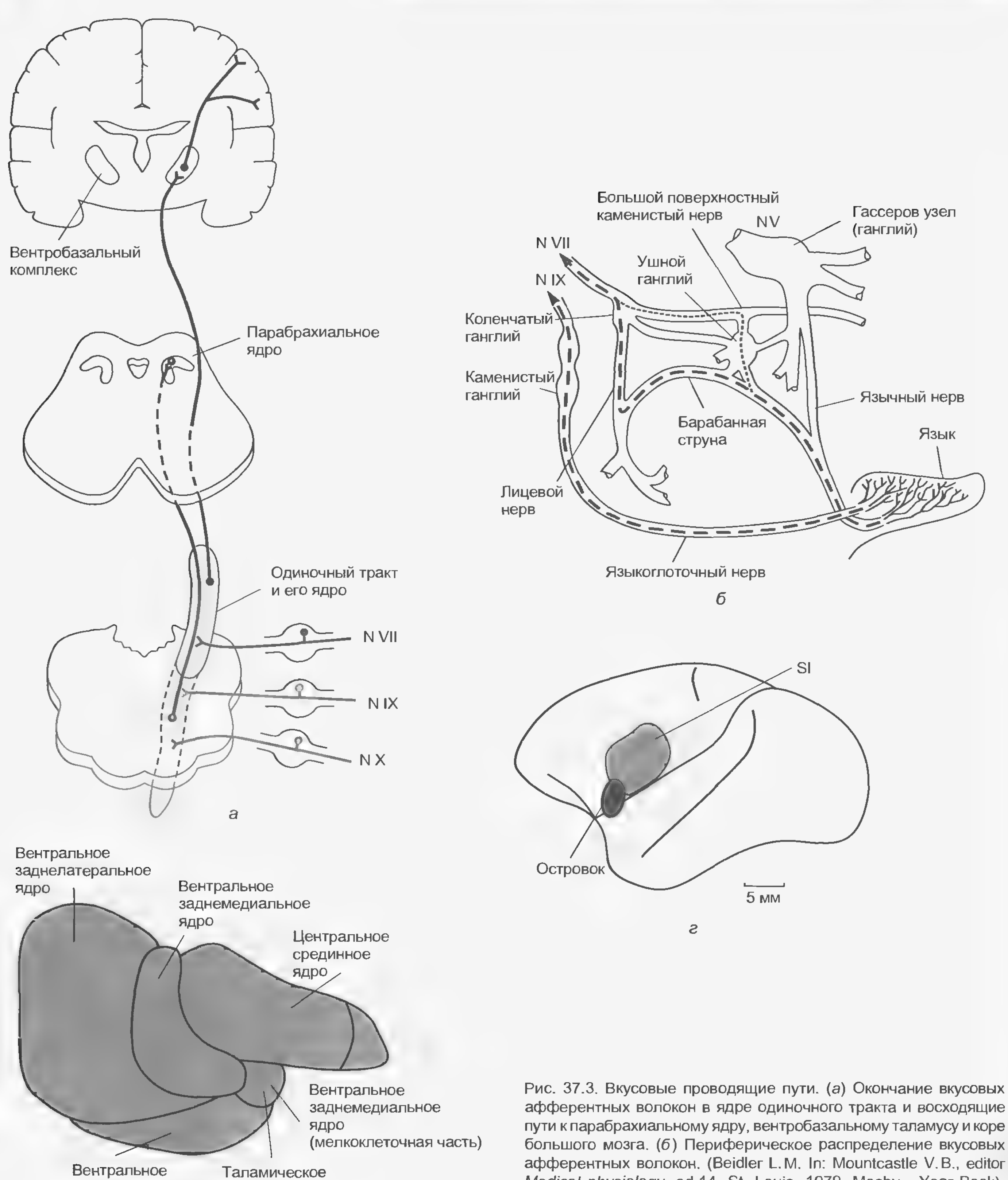


Рис. 37.3. Вкусовые проводящие пути. (*а*) Окончание вкусовых афферентных волокон в ядре одиночного тракта и восходящие пути к парабрахиальному ядру, вентробазальному таламусу и коре большого мозга. (*б*) Периферическое распределение вкусовых афферентных волокон. (Beidler L.M. In: Mountcastle V.B., editor *Medical physiology*, ed.14, St. Louis, 1979, Mosby—Year Book). (в, *г*) Вкусовые области таламуса и коры большого мозга обезьян (Benjamin R.M., Burton H. *Brain Res*. 7:221, 1968)

волокон входят в продолговатый мозг, включаются в состав одиночного тракта и оканчиваются синапсами в ядре одиночного тракта (nucleus solitarius) (рис. 37.3, *а*). У ряда животных, в том числе некоторых видов грызунов, вторичные вкусовые нейроны ядра одиночного тракта проецируются рострально к **ипсилатеральному парабрахиальному ядру**. В свою очередь, парабрахиальное ядро посылает проекции к мелкоклеточной (парвоцеллюлярной) части **вентрального заднемедиального (ВЗМ$_{мк}$) ядра** таламуса (рис. 37.3, *в*). У обезьян проек-

ции ядра одиночного тракта к ВЗМ$_{мк}$-ядру прямые. ВЗМ$_{мк}$-ядро связано с двумя разными вкусовыми областями коры мозга. Одна из них — часть лицевого представительства (SI), другая находится в островковой доле (insula; островок) (рис. 37.3, г). Центральный вкусовой путь необычен в том отношении, что его волокна не переходят на другую сторону мозга (в отличие от соматосенсорных, зрительных и слуховых путей).

37.2. ОБОНЯНИЕ

У приматов и человека (микросматов) обонятельная чувствительность развита гораздо хуже, чем у большинства животных (макросматов). Способность собак находить след по запаху поистине легендарна, так же как привлечение насекомыми особей другого пола с помощью **феромонов**. У человека обоняние играет роль в эмоциональной сфере; запахи эффективно способствуют извлечению информации из памяти.

37.2.1. Обонятельные рецепторы

Обонятельный хеморецептор (сенсорная клетка) — это биполярный нейрон (рис. 37.4). На его апикальной поверхности расположены неподвижные реснички, которые реагируют на пахучие вещества, растворенные в покрывающем их слое слизи. От более глубоко расположенного края клетки отходит немиелинизированный аксон. Аксоны объединяются в обонятельные пучки (fila olfactoria), проникающие в череп через отверстия в продырявленной пластинке (lamina cribrosa)

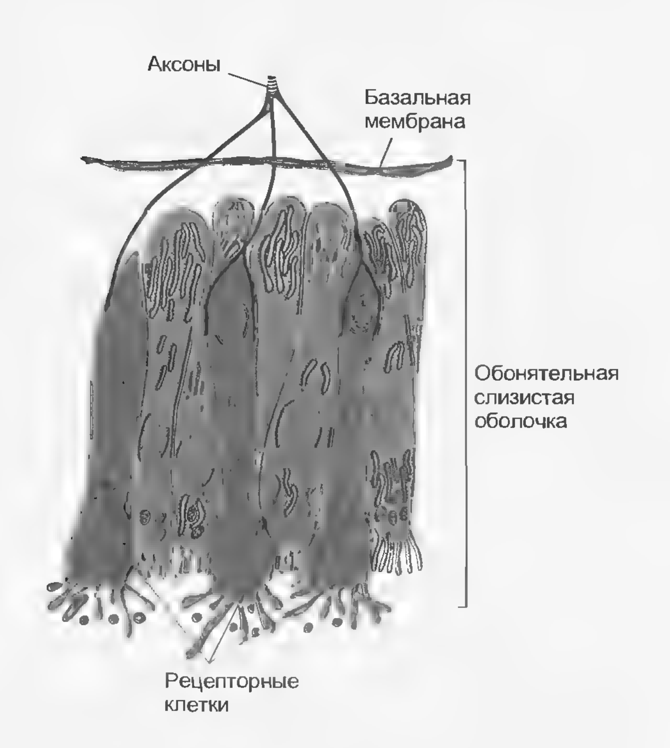


Рис. 37.4. Обонятельные хеморецепторы (оранжевые) и поддерживающие клетки (зеленые) (Lorenzo A. J. D. In: Zotterman Y., editor. *Olfaction and taste*. Elmsford, N.Y., 1963, Pergamon Press)

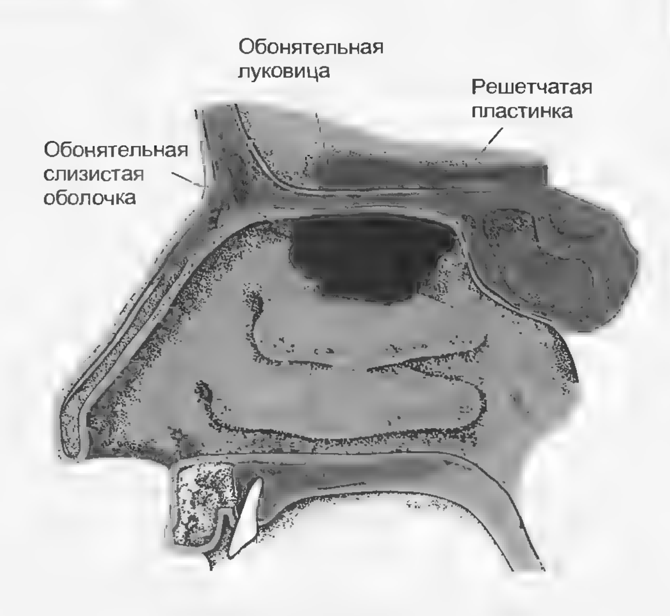


Рис. 37.5. Схема расположения обонятельной зоны слизистой оболочки в носоглотке (темно-фиолетовое). Вверху находится решетчатая пластинка, а над ней — обонятельная луковица. Обонятельная слизистая оболочка распространяется и на боковые стороны носоглотки

решетчатой кости (os ethmoidale). Волокна обонятельного нерва оканчиваются синапсами в обонятельной луковице, а центральные обонятельные структуры находятся в основании черепа сразу под лобной долей. Обонятельные рецепторные клетки входят в состав слизистой оболочки специализированной обонятельной зоны носоглотки, общая поверхность которой с двух сторон составляет примерно 10 см^2 (рис. 37.5). У человека около 10^7 обонятельных рецепторов. Так же как вкусовые рецепторы, они живут недолго (около 60 дней) и непрерывно замещаются.

Молекулы пахучих веществ попадают к обонятельной зоне через ноздри при вдохе или из ротовой полости во время еды. Нюхательные движения усиливают поступление этих веществ, которые временно связываются с обонятельным связывающим белком слизи, секретируемой железами слизистой оболочки носовой полости.

Первичных обонятельных ощущений больше, чем вкусовых. Насчитываются запахи, по крайней мере, шести классов: **цветочный**, **эфирный** (фруктовый), **мускусный**, **камфарный**, **гнилостный** и **едкий**. Примерами их природных источников могут служить соответственно роза, груша, мускус, эвкалипт, тухлые яйца и уксус. В обонятельной слизистой оболочке находятся также рецепторы тройничного нерва. При клиническом тестировании обоняния следует избегать их болевых или температурных раздражений.

Несколько молекул пахучего вещества вызывают в сенсорной клетке деполяризующий рецепторный потенциал, который запускает разряд импульсов в афферентном нервном волокне. Однако для поведенческой реакции необходима активация некоторого числа обонятельных рецепторов. Рецепторный потенци-

ал, по-видимому, возникает в результате повышения проводимости для Na^+. Вместе с тем, активируется G-белок; следовательно, в обонятельном преобразовании (трансдукции) участвует каскад вторичных посредников.

Обонятельное кодирование имеет много общего с вкусовым. Каждый обонятельный хеморецептор отвечает на запахи более чем одного класса. Кодирование конкретного качества запаха обеспечивается ответами многих обонятельных рецепторов, а интенсивность ощущения определяется количественными характеристиками импульсной активности.

37.2.2. Центральные обонятельные пути

Обонятельный путь первый раз переключается в обонятельной луковице, относящейся к коре мозга. Эта структура содержит клетки трех типов: **митральные**, **пучковатые** и **интернейроны (клетки-зерна**, **перигломерулярные клетки)** (рис. 37.6). Длинные разветвляющиеся дендриты митральных и пучковатых клеток образуют постсинаптические компоненты этих гломерул (клубочков). Обонятельные афферентные волокна (идущие от обонятельной слизистой оболочки к обонятельной луковице) ветвятся около обонятельных клубочков и оканчиваются синапсами на дендритах тех же клеток. При этом значительно конвергируются обонятельные аксоны на дендритах митральных клеток: на каждом из них находится до 1000 синапсов афферентных волокон. Клетки-зерна (гранулярные клетки) и перигломерулярные клетки — это тормозные интернейроны. Они образуют реципрокные дендродендритные синапсы с митральными клетками. При активации последних контактирующие с ней интернейроны деполяризуются. Как следствие, в их синапсах на митральных клетках высвобождается тормозной нейромедиатор. Обонятельная луковица получает входы не только через ипсилатеральные обонятельные нервы, но и контралатеральный обонятельный тракт, идущий в передней комиссуре (спайке).

Аксоны митральных и пучковатых клеток покидают обонятельную луковицу и входят в состав обонятельного тракта (см. рис. 37.6; рис. 37.7). Начиная с этого участка, обонятельные связи сильно усложняются. Обонятельный тракт идет через **переднее обонятельное ядро**. Нейроны этого ядра получают синаптические связи от нейронов обонятельной луковицы и проецируются через переднюю комиссуру к контралатеральной обонятельной луковице. Подойдя к переднему продырявленному веществу на основании мозга, обонятельный тракт разделяется на латеральную и медиальную обонятельные полоски. Аксоны латеральной оканчиваются синапсами в первичной обонятельной области, включая прегрушевидную (препириформную) область коры (а у животных — грушевидную (пириформную) долю). Медиальная обонятельная полоска дает проекции к миндалине и коре базального переднего мозга (см. рис. 37.7).

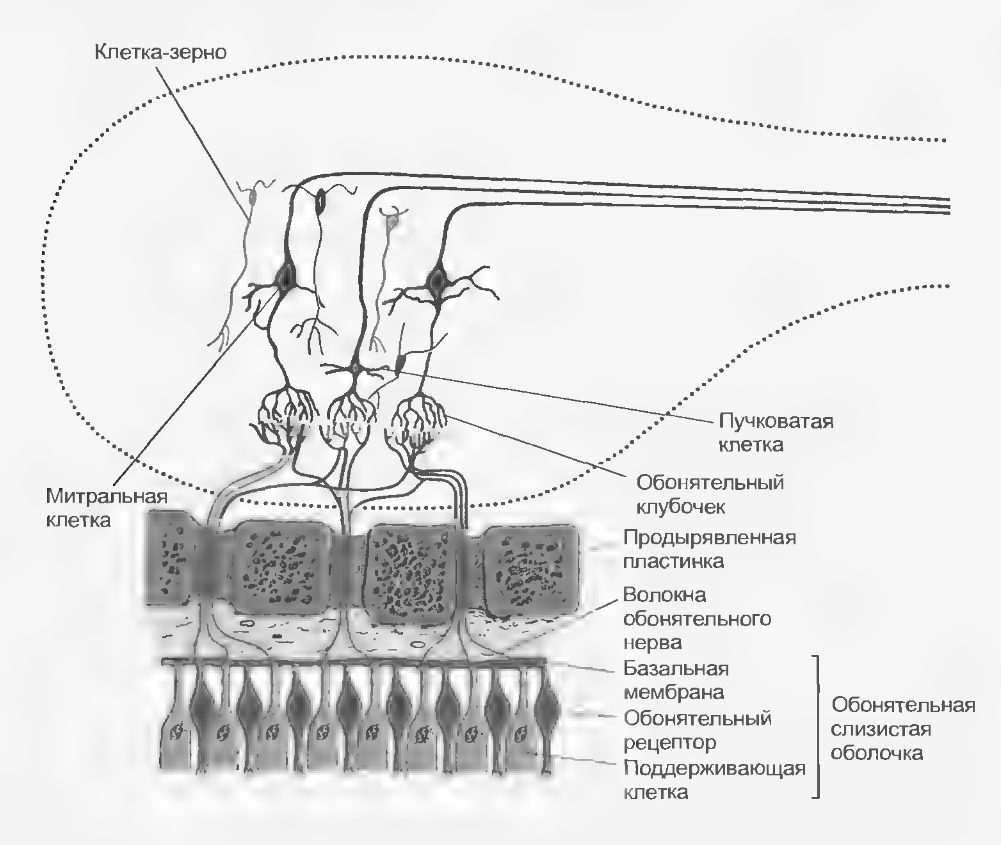


Рис. 37.6. Схема сагиттального среза через обонятельную луковицу, показывающая окончания обонятельных хеморецепторных клеток на обонятельных клубочках и ее нейронах. Аксоны митральных и пучковатых клеток входят в состав обонятельного тракта (House E. L., Pansky B. *A functional approach to neuroanatomy*, ed. 2. New York, 1967, McGraw-Hill. Воспроизведено с разрешения)

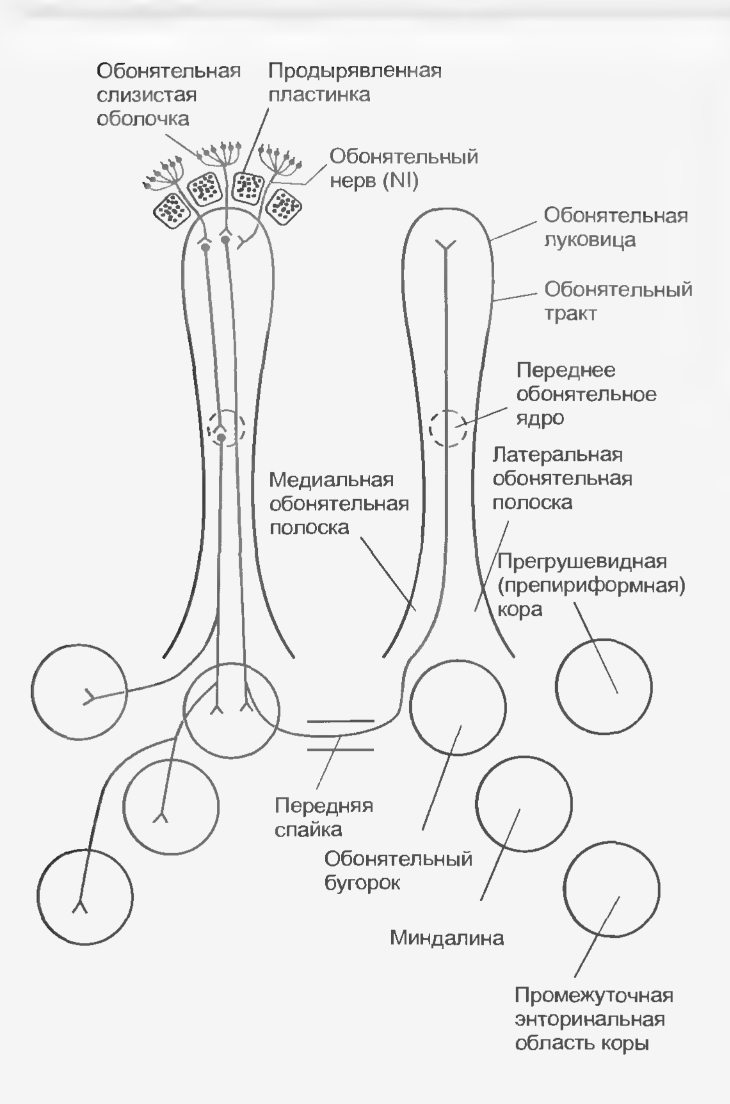


Рис. 37.7. Основные обонятельные пути

Следует отметить, что обонятельный путь — это единственная сенсорная система без обязательного синаптического переключения в таламусе. Вероятно, его отсутствие отражает филогенетическую древность и относительную примитивность обонятельной системы. Однако обонятельная информация все же поступает в заднемедиальное ядро таламуса и оттуда направляется в префронтальную и орбитофронтальную кору.

При стандартном неврологическом исследовании проверка обоняния обычно не производится. Однако восприятие запахов можно тестировать, предложив испытуемому понюхать и идентифицировать пахучее вещество. Одномоментно исследуется одна ноздря, другую нужно закрыть. При этом нельзя применять такие сильные стимулы, как нашатырь, поскольку они активируют и окончания тройничного нерва. Нарушение обоняния (**аносмия**) наблюдается, когда повреждено основание черепа или же одна или обе обонятельные луковицы сдавлены опухолью (например, при **менингиоме обонятельной ямки**). Аура неприятного запаха, часто запаха жженой резины, возникает при эпилептических припадках, генерируемых в области ункуса.

Резюме

1. Вкусовые стимулы воспринимаются сенсорными клетками вкусовых почек. Популяция афферентных волокон передает сигналы о четырех элементарных вкусовых качествах: соленое, сладкое, кислое, горькое.

2. Вкусовые почки находятся во вкусовых сосочках разного типа, расположенных на поверхности языка, а также глотки и гортани. Хеморецепторные клетки вкусовых почек окружают вкусовое отверстие (пору); эти клетки иннервируются вкусовыми афферентными волокнами VII, IX и X черепных нервов.

3. Вкусовые афферентные волокна оканчиваются синапсами в ядре одиночного тракта. Центральные вкусовые пути различаются по видам. У грызунов в отличие от приматов во вкусовой чувствительности участвует парабрахиальное ядро. Вкусовая область таламуса — это мелкоклеточный (парвоцеллюлярный) отдел вентрального заднемедиального ядра. Вкусовые центры находятся в области SI коры и островковой доле.

4. Различение запахов осуществляют хеморецепторы обонятельного эпителия. Популяция обонятельных афферентных волокон кодирует, по крайней мере, шесть элементарных классов (качеств) запахов.

5. Аксоны обонятельных хеморецепторных клеток идут к обонятельной луковице, где оканчиваются синапсами на гломерулах дендритов митральных и пучковатых клеток. Клетки-зерна образуют локальные тормозные дендродендритные цепи. Митральные и пучковатые клетки посылают проекции в обонятельный тракт.

Вопросы для повторения

1. Каковы отличия хеморецепторных клеток вкусовой и обонятельной систем от соматовисцеральных первичных нейронов?

2. Обладают ли вкусовые и обонятельные афференты специфическим восприятием разных химических стимулов?

3. В чем различия между центральными отделами вкусового и обонятельного путей?



СПИНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Движения и поза тела обеспечиваются согласованными мышечными сокращениями, от которых зависят действия суставов. Координация мышечных сокращений, в свою очередь, обусловлена количественными и временны́ми характеристиками импульсных разрядов, посылаемых мотонейронами к мышцам, участвующим в соответствующем двигательном акте. Таким образом, двигательные отделы нервной системы координируют работу мышц путем управления активностью мотонейронов. Хотя регуляция движений отчасти произвольна, она осуществляется прежде всего посредством рефлекторных актов и механизмов, не связанных с сознанием.

Важную роль в движениях играют спинномозговые рефлексы. Многие неосознаваемые действия совершаются благодаря простым рефлексам, запускаемым активацией сенсорных рецепторов. В результате их активации интернейроны и мотонейроны спинного мозга возбуждаются, вызывая сокращение или расслабление определенных мышц. Рефлексы спинного мозга можно наблюдать у спинальных больных — людей с полным нарушением проводимости (перерывом) спинного мозга вследствие его повреждения. Следовательно, для этих рефлексов не нужны двигательные команды, направляемые из головного мозга в спинной по нисходящим двигательным путям.

Необходимо также учитывать, что многие двигательные акты, порождаемые двигательными командами головного мозга, реализуются благодаря спинномозговым рефлекторным цепям. Лишь немногие нисходящие пути оканчиваются синапсами прямо на мотонейронах спинного мозга. Большинство нисходящих проекций влияют на интернейроны рефлекторных цепей, изменяя текущую рефлекторную активность спинного мозга.

В этой главе описаны некоторые рефлекторные пути спинного мозга. Двигательные пути, нисходящие от головного мозга, рассматриваются в гл. 39, а мозговые системы регуляции движений — в гл. 40.

Повреждения спинного мозга происходят часто, особенно у молодых мужчин, в результате автомобильных катастроф, спортивных травм, ранений при военных конфликтах, неосторожного обращения с огнестрельным оружием. В зависимости от уровня повреждения и степени его тяжести возникает **параплегия** (паралич обеих нижних конечностей) либо **квадриплегия** (тетраплегия, паралич всех четырех конечностей). Поиску методов лечения больных с повреждениями спинного мозга посвящены многие исследования. Обнадеживающие результаты получены по следующим направлениям: 1) предупреждение вторичных нарушений путем раннего введения таких средств, как метилпреднизолон; 2) процедуры, способствующие появлению (облегчению) движения, в частности, электростимуляция нервов, иннервирующих мышцы нижних конечностей; 3) лечение, направленное на восстановление нарушенных нисходящих двигательных путей.

У человека внезапный перерыв спинного мозга вначале приводит к **спинальному шоку**, который клинически проявляется вялыми параличами, утратой рефлексов (арефлексией), расстройством вегетативных функций, потерей всех видов чувствительности ниже уровня повреждения. При вялом параличе отсутствует сопротивление конечности пассивному сгибанию сустава. Это обусловлено исчезновением мышечных рефлексов на растяжение, благодаря которым мышцы в нормальной ситуации оказывают сопротивление изменениям положения сустава. Обычно спинальный шок длится 3 – 4 недели. Затем рефлексы постепенно восстанавливаются и усиливаются по сравнению с нормой. Спинальная гиперрефлексия проявляется повышенным сопротивлением пассивному сгибанию сустава. Произвольные движения и чувствительность уже не возвращаются, а вялый паралич сменяется спастическим. Возникают патологические рефлексы (например, **рефлекс Бабинского** — см. гл. 39), повышается мышечный тонус, возобновляются, хотя и с изменениями, функции кишечника и мочевого пузыря.

Гиперактивность касается как мышечных рефлексов на растяжение, так и сгибательных. Усиление сухожильных рефлексов сопровождается не только сопротивлением мышц пассивному растяжению, но часто — клонусами (попеременными сокращениями мышц-агонистов и антагонистов в ответ на быстрое пассивное сгибание сустава, например голеностопного). Болевое раздражение стопы может проявляться не только сгибанием одной или обеих нижних конечностей (защитные рефлексы), но также мочеиспусканием, дефекацией, потоотделением. Характерная поза больного — постоянно согнутые нижние конечности.

У животных после пересечения спинного мозга происходят аналогичные изменения, но продолжительность спинального шока обычно короче. Подобные ситуации позволяют изучать спинальные рефлексы в отсутствие нисходящего контроля.

38.1. ДЕЦЕРЕБРАЦИЯ

Полезные сведения о рефлекторных механизмах получены на децеребрированных препаратах. Хирургическая децеребрация производится путем перерезки среднего мозга, обычно между верхним и нижним двухолмиями. У децеребрированных животных утеряна чувствительность и значительно нарушены системы двигательного контроля. Часть нисходящих путей – те, которые начинаются в коре больших полушарий, прерваны, но другие, идущие от ствола мозга, сохраняются. При этом активность некоторых нисходящих путей возрастает из-за нарушения баланса между возбуждающей и тормозной системами регуляции. В результате сгибательные спинномозговые рефлексы подавляются, а разгибательные усиливаются. Такое состояние называется **децеребрационной ригидностью**; животное находится в неестественно напряженной позе **«преувеличенное вычурное стояние»**. Децеребрированные препараты очень удобны для исследований рефлекса на растяжение и обратного миотатического рефлекса.

У людей при повреждениях ствола мозга тоже может возникнуть синдром децеребрации примерно с такими же изменениями рефлексов, что и у животных. В случае появления признаков децеребрации прогноз неблагоприятен.

38.2. СЕНСОРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ВЫЗЫВАНИЕ СПИНАЛЬНЫХ РЕФЛЕКСОВ

Как отмечалось в начале главы, активация определенных сенсорных рецепторов запускает простые рефлексы, которыми обусловлены многие неосознаваемые действия. Несколько важных спинальных рефлексов активируются мышечными рецепторами растяжения – мышечными веретенами и сухожильными органами Гольджи. Это **мышечный рефлекс на растяжение (миотатический рефлекс)** и **обратный миотатический рефлекс**. Они нужны для поддержания позы; нисходящие пути регулируют движения, влияя на активность нейронов в рефлекторных цепях. Дефектам рефлексов на растяжение принадлежит заметное место в ряду нарушений двигательной системы. Мы уже видели, что патологические изменения этих рефлексов играют существенную роль в синдроме полного разрыва спинного мозга.

Другой значимый рефлекс - сгибательный, вызывается сигналами от различных сенсорных рецепторов кожи, мышц, суставов и внутренних органов. Афферентные волокна, его вызывающие, часто называются **афферентами сгибательного рефлекса** (АСР) (см. ниже).

В последующих подразделах речь пойдет о мышечных рецепторах растяжения – мышечных веретенах и сухожильных органах Гольджи. Они опосредуют как спинальные, так и проприоцептивные рефлексы (см. гл. 34). Их морфологические и физиологические свойства будут подробно рассмотрены в этой главе, поскольку это поможет понять механизмы спинальных рефлексов.

38.2.1. Мышечные веретена

Структура и функции мышечных веретен очень сложны. Они присутствуют в большинстве скелетных мышц, особенно их много в мышцах, требующих тонкой регуляции движений (например, в мелких мышцах кисти). Что касается крупных мышц, то мышечных веретен больше всего в мышцах, содержащих много медленных фазических волокон (волокон I типа; slow twitch fibers).

Строение мышечного веретена

Форму **мышечного** (или нервно-мышечного) **веретена** характеризует само название этой структуры; веретено состоит из пучка модифицированных мышечных волокон, иннервируемых и сенсорными, и двигательными аксонами (рис. 38.1). Его диаметр равен примерно 100 мкм, длина – до 10 мм. Иннервированная

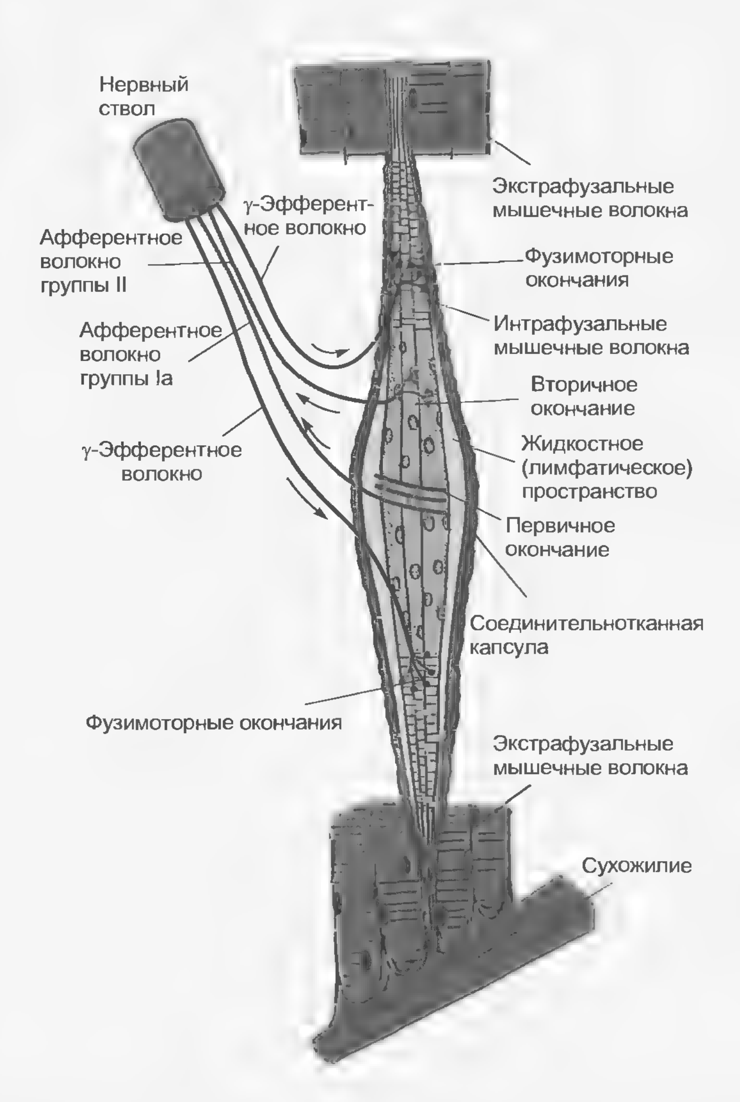


Рис. 38.1. Схема мышечного веретена (Brodal A. *Neurological anatomy*, ed. 3. New York, 1981, Oxford University Press)

часть мышечного веретена заключена в соединительнотканную капсулу. Так называемое лимфатическое пространство капсулы заполнено жидкостью. Мышечное веретено свободно располагается между обычными мышечными волокнами. Его дистальный конец прикреплен к **эндомизию** — соединительнотканной сети внутри мышцы. Мышечные веретена лежат параллельно обычным поперечно-полосатым мышечным волокнам. Как мы увидим далее, такое расположение важно с функциональной точки зрения.

Мышечное веретено содержит модифицированные мышечные волокна, называемые **интрафузальными мышечными волокнами** в отличие от обычных — **экстрафузальных мышечных волокон**. Интрафузальные волокна гораздо тоньше, чем экстрафузальные, и слишком слабы, чтобы участвовать в сокращении мышцы. Различают два типа интрафузальных мышечных волокон: с ядерной сумкой и с ядерной цепочкой (рис. 38.2). Их названия связаны с организацией клеточных ядер. **Волокна с ядерной сумкой** крупнее, чем с ядерной цепочкой, и их ядра плотно упакованы в средней части волокна наподобие сумки с апельсинами. В **волоконах с ядерной цепочкой** все ядра расположены в один ряд.

Мышечные веретена получают сложную иннервацию. Сенсорная иннервация состоит из одного **афферентного аксона группы Ia** и нескольких **афферентов группы II** (см. рис. 38.2). Афференты группы Ia относятся к классу сенсорных аксонов наибольшего диаметра со скоростью проведения от 72 до 120 м/с; аксоны группы II имеют меньший, чем Ia, диаметр и проводят импульсы со скоростью от 36 до 72 м/с (см. табл. 33.2). Афферентный аксон группы Ia образует **первичное окончание**, спирально обвивающее каждое интрафузальное волокно. Первичные окончания есть на интрафузальных волокнах обоих типов, что важно для деятельности этих рецепторов. Афференты группы II образуют **вторичные окончания** на волокнах с ядерной цепочкой.

Двигательную иннервацию мышечных веретен обеспечивают два типа γ-эфферентных аксонов (см. рис. 38.2). **Динамические γ-эфференты** оканчиваются на каждом волокне с ядерной сумкой, **статические γ-эфференты** — на волокнах с ядерной цепочкой. γ-Эфферентные аксоны тоньше, чем α-эфференты экстрафузальных мышечных волокон, поэтому они проводят возбуждение с меньшей скоростью (см. табл. 33.3).

Функции мышечных веретен

Как подсказывает название **«рецептор растяжения»**, мышечное веретено реагирует на растяжение мышцы. Рис. 38.3 демонстрирует изменение активности афферентного аксона при переходе мышечного веретена от укороченного состояния (без нагрузки; во время сокращения экстрафузальных волокон) к состоянию удлинения при растяжении мышцы. Сокращение заставляет мышечное веретено укорачиваться, поскольку оно лежит параллельно экстрафузальным волокнам (см. выше).

Активность афферентов мышечных веретен зависит от механического растяжения афферентных окончаний на интрафузальных волокнах. При сокращении экстрафузальных волокон мышечное волокно укорачивается, расстояние между витками афферентного нервного оковчания уменьшается и частота разряда в афферентном аксоне падает. И наоборот, когда вся мышца подвергается растяжению, мышечное веретено тоже удлиняется (потому что его концы прикреплены к соединительнотканной сети внутри мышцы) и растягивание афферентного окончания повышает частоту его импульсного разряда.

Частота разряда в афферентах групп Ia и II пропорциональна длине мышечного веретена; это заметно как во время линейного растяжения (рис. 38.4, слева), так и при расслаблении мышцы после растяжения (см. рис. 38.4, справа). Такая реакция называется **статическим ответом** афферентов мышечного веретена. Одна-

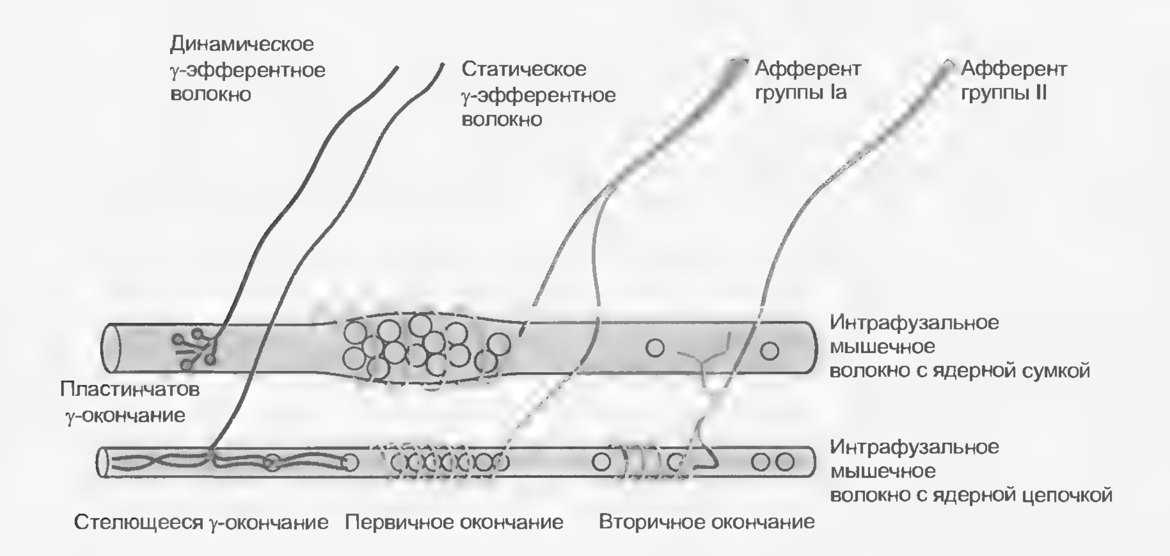


Рис. 38.2. Интрафузальные волокна с ядерной сумкой и ядерной цепочкой: их сенсорная и двигательная иннервация (Mattews P.B.C. *Physiol. Rev.* 44:219, 1964)

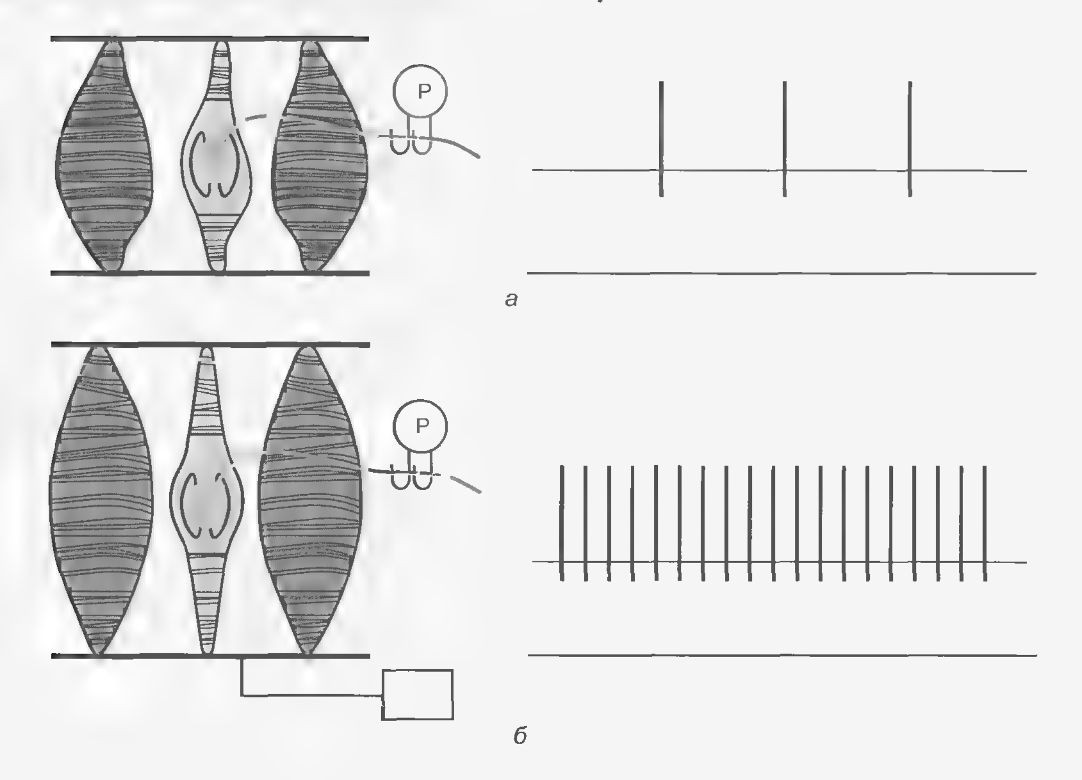


Рис. 38.3. Изменения частоты импульсного разряда афферентного аксона мышечного веретена во время укорочения (при ее сокращении) и во время удлинения мышцы (при ее растяжении). (*а*) Во время сокращения мышцы нагрузка на мышечное веретено уменьшается, поскольку оно расположено параллельно обычным мышечным волокнам. (*б*) При растяжении мышцы мышечное веретено удлиняется. Р — регистрирующая система (Eyzaguirre C., Fidone S. J. *Physiology of the nervous system.* ed. 2. Chicago,1975. Mosby—Year Book. Модифицировано по Ruch T. C., Patton H. D. Physiology and biophysics, ed.19. Philadelphia, 1965; W. B. Saunders; Hunt C. C., Kuffler S.W. *J. Physiol.* 113:298, 1951)

ко первичные и вторичные афферентные окончания отвечают на растяжение по-разному. Первичные окончания чувствительны и к степени растяжения, и к его скорости, тогда как вторичные реагируют преимущественно на величину растяжения (см. рис. 38.4). Эти различия определяют характер активности окончаний двух типов. Частота разряда первичного окончания достигает максимума во время растяжения мышцы, а при расслаблении он прекращается. Реакция такого типа называется **динамическим ответом** афферентных аксонов группы Ia (см. рис. 38.4, средний ряд записей). Постукивание по мышце (либо по ее сухожилию) или синусоидальное растяжение более эффективно вызывают разряд в первичном афферентном окончании, чем во вторичном.

Судя по характеру ответов, первичные афферентные окончания сигнализируют как о мышечной длине, так и о скорости ее изменения, а вторичные окончания передают информацию только о длине. Эти различия зависят в основном от разницы в механических свойствах интрафузальных волокон с ядерными сумкой и цепочкой. Как указывалось выше, первичные и вторичные окончания есть на волокнах обоих типов, тогда как вторичные находятся преимущественно на

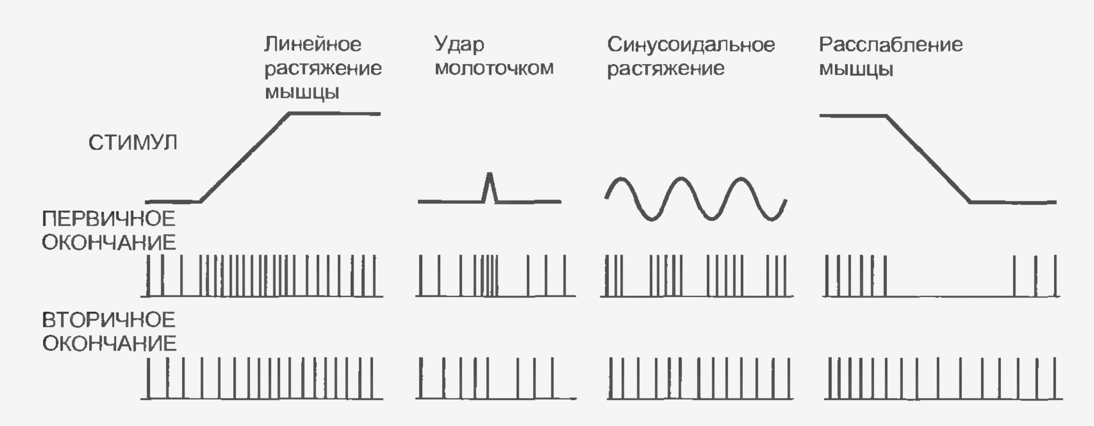


Рис. 38.4. Ответы первичного окончания и вторичного окончания на разнообразные виды изменений длины мышцы; демонстрируются различия динамических и статических ответов. Верхние кривые показывают характер изменений мышечной длины. Средний и нижний ряд записей — импульсные разряды первичных и вторичных нервных окончаний (Mattews P. B. C. *Physiol. Rev.* 44:219, 1964)

волокнах с ядерной цепочкой. Средняя (экваториальная) часть волокна с ядерной сумкой лишена сократительных белков из-за скопления клеточных ядер, поэтому легко растягивается. Однако сразу после растяжения она стремится вернуться к своей исходной длине, хотя концевые части волокна удлиняются. Феномен, который называется **«оползание»**, обусловлен вязкоупругими свойствами этого интрафузального волокна. В результате наблюдается вспышка активности первичного окончания с последующим ослаблением активности до нового статического уровня частоты импульсов.

В отличие от волокон с ядерной сумкой у волокон с ядерной цепочкой длина изменяется в более близком соответствии с изменениями длины экстрафузальных мышечных волокон, потому что средняя их часть содержит сократительные белки. Следовательно, вязкоупругие характеристики волокна с ядерной цепочкой более однородны, оно не подвержено оползанию и его вторичные афферентные окончания генерируют только статические ответы.

До сих пор мы рассматривали поведение мышечных веретен только в отсутствие активности γ-мотонейронов. Вместе с тем их эфферентная иннервация чрезвычайно значима, поскольку определяет чувствительность мышечных веретен к растяжению. Например, на рис. 38.5, *а* представлена активность афферента мышечного веретена во время постоянного растяжения. Как уже говорилось, при сокращении экстрафузальных волокон (рис. 38.5, *б*) веретена перестают испытывать нагрузку и разряд их афферентов прекращается. Однако влиянию разгрузки противодействует эффект стимуляции γ-мотонейронов. Такая стимуляция заставляет мышечное веретено укорачиваться вместе с экстрафузальными волокнами (рис. 38.5, *в*). Точнее, укорачиваются только два конца мышечного веретена; срединная (экваториальная) его часть, где находятся клеточные ядра, не сокращается из-за отсут-

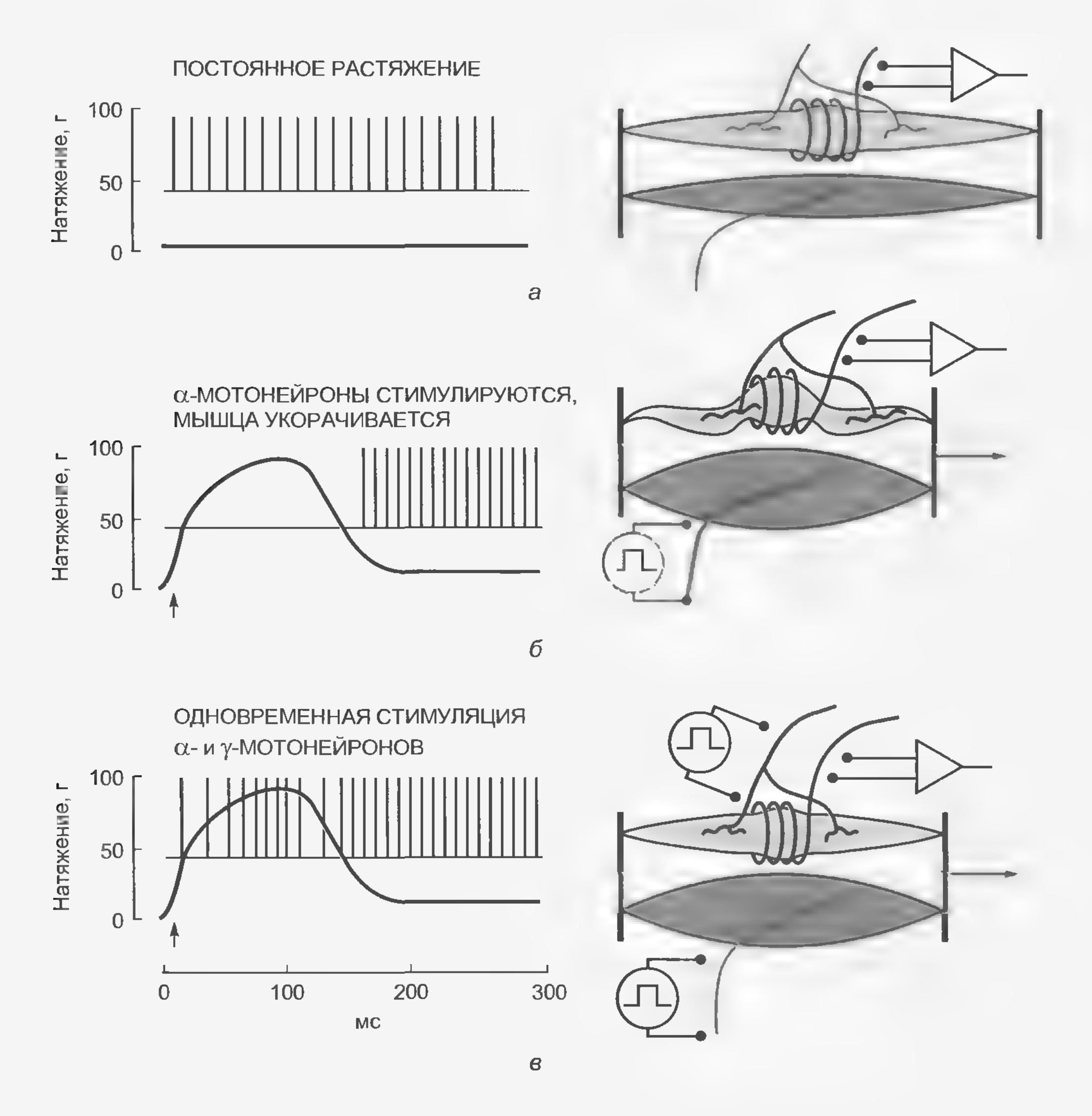


Рис. 38.5. Активация γ-эфферентного аксона противодействует эффекту разгрузки мышечного веретена. (а) Импульсный разряд афферента мышечного веретена при постоянном растяжении веретена. (*б*) Афферентный разряд прекратился во время сокращения экстрафузальных мышечных волокон, поскольку с веретена снята нагрузка. (*в*) Активация γ-мотонейрона вызывает укорочение мышечного веретена, противодействующее эффекту разгрузки (Kuffler S.W., Nicolls J.G. *From neuron to brain.* Sunderland, Mass., 1976, Sinauer Associates)

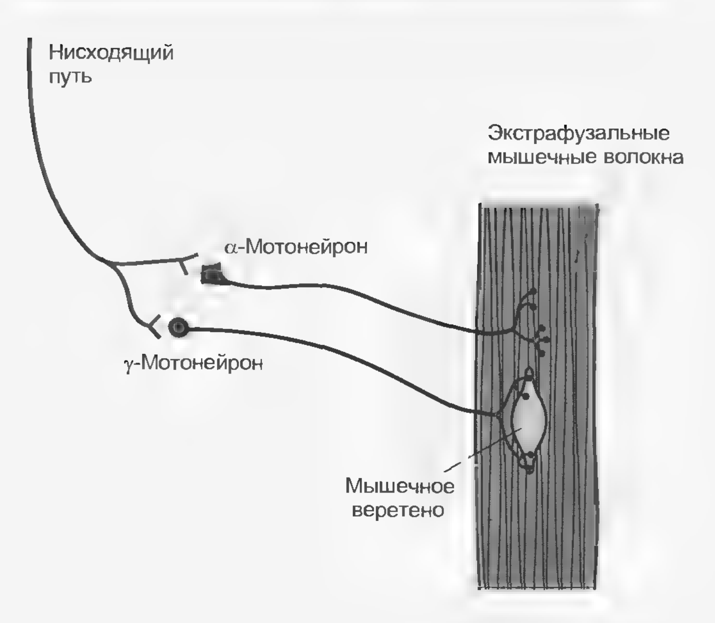


Рис. 38.6. Совместная активация α- и γ-мотонейронов через нисходящий двигательный путь

ствия сократительных белков. В результате срединная часть веретена удлиняется, так что афферентные окончания растягиваются и возбуждаются. Этот механизм очень важен для нормальной деятельности мышечных веретен, так как в результате нисходящих двигательных команд от головного мозга происходит, как правило, одновременная активация α- и γ-мотонейронов и, следовательно, сопряженное сокращение экстрафузальных и интрафузальных мышечных волокон (рис. 38.6).

Другой способ влияния афферентов на рефлекторную активность — через их взаимодействие с интрафузальными волокнами с ядерной сумкой и с ядерной цепочкой. Как упоминалось выше, существует два типа γ-мотонейронов: динамические и статические (см. рис. 38.2). Динамические двигательные γ-аксоны оканчиваются на интрафузальных волокнах с ядерной сумкой, а статические — на волокнах с ядерной цепочкой. При активации динамического γ-мотонейрона усиливается динамический ответ афферентов группы Ia (рис. 38.7, *г*), а при активации статического γ-мотонейрона возрастают статические ответы афферентов обеих групп — Ia и II (рис. 38.7, *в*), и одновременно может снижаться динамический ответ. Разные нисходящие пути оказывают предпочтительное влияние на динамические либо статические γ-мотонейроны, изменяя таким образом характер рефлекторной активности спинного мозга.

38.2.2. Сухожильные органы Гольджи

В скелетных мышцах есть еще один тип рецепторов растяжения — сухожильные органы Гольджи (рис. 38.8). Рецептор диаметром около 100 мкм и длиной примерно 1 мм образован окончаниями афферентов группы Ib — толстых аксонов с такой же скоростью проведения импульса, как и у афферентов группы Ia (см. табл. 33.2). Эти окончания обертываются вокруг пучков коллагеновых нитей в сухожилии мышцы (или в сухожильных включениях внутри нее). Чувствительное окончание сухожильного органа организовано по отношению к мышце последовательно в отличие от мышечных веретен, лежащих параллельно экстрафузальным волокнам.

Благодаря своему последовательному расположению сухожильные органы Гольджи активируются или при сокращении, или при растяжении мышцы (рис. 38.9). Однако сокращение мышцы — более эф-

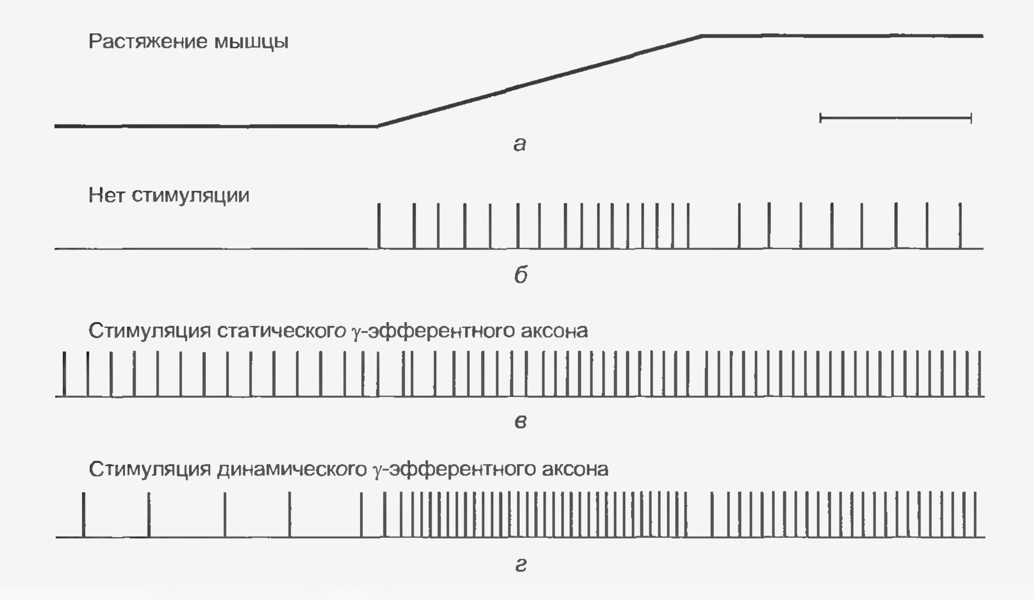


Рис. 38.7. Влияние статического и динамического γ-мотонейронов на ответы первичного окончания при растяжении мышцы. (*а*) Временно́й ход растяжения мышцы. (*б*) Разряд аксона группы Ia в отсутствие активности γ-мотонейрона. (*в*) Ответ во время стимуляции статического γ-эфферентного аксона. (*г*) Ответ во время стимуляции динамического γ-эфферентного аксона (Crowe A., Mattews P.B.C. *J. Physiol.* 174:109, 1964)

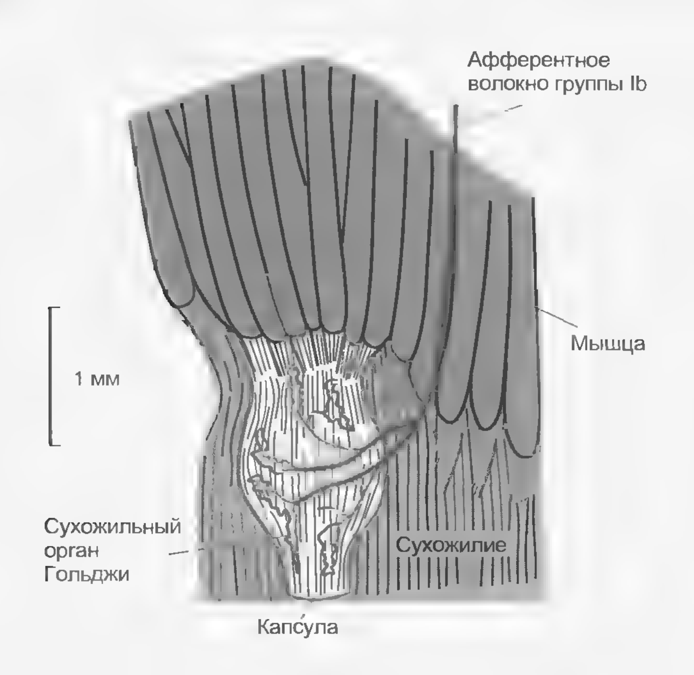


Рис. 38.8. Расположение сухожильных органов Гольджи (Barker D. *Muscle receptors*. Hong Kong, 1962, Hong Kong University Press)

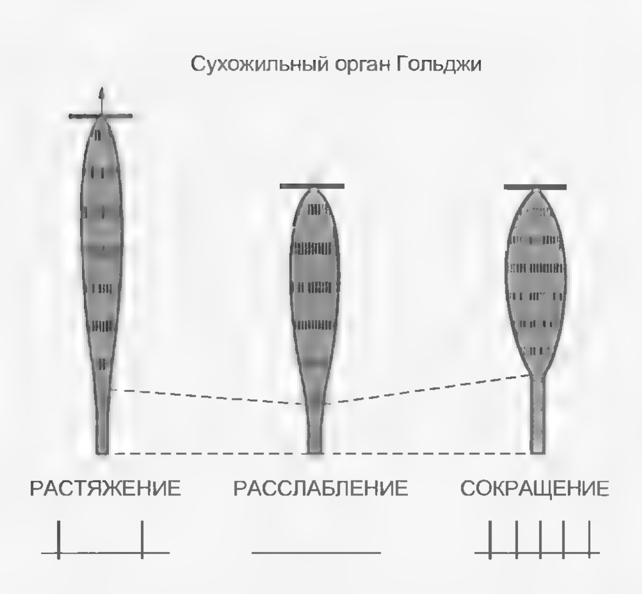


Рис. 38.9. Активация сухожильных органов Гольджи во время растяжения мышцы (слева) или сокращения мышцы (справа) (Eyzaguirre C., Fidone S. J. *Physiology of the nervous system*, ed. 2. Chicago,1975, Mosby—Year Book)

фективный стимул, чем растяжение, поскольку стимулом для сухожильного аппарата является сила, развиваемая сухожилием, в котором находится рецептор. Таким образом, сухожильные органы Гольджи — датчик силы, в отличие от мышечного веретена, подающего сигналы о длине мышцы и скорости ее изменения.

38.3. СПИНАЛЬНЫЕ РЕФЛЕКСЫ

Рефлекс — это простая, относительно стереотипная двигательная реакция на специфичный стимул. Нейронная цепь, обеспечивающая конкретный рефлекс, называется **рефлекторной дугой**. Как правило, она состоит из сенсорных рецепторов определенной модальности, стимуляция которых вызывает рефлекс посредством возбуждения ансамбля интернейронов и мотонейронов (рис. 38.10). Другие интернейроны и мотонейроны в это время могут подвергаться торможению, так что возникает функционально адекватное сокращение групп мышц одного или нескольких суставов.

38.3.1. Миотатический рефлекс, или рефлекс на растяжение

Рефлексу на растяжение принадлежит ключевая роль в поддержании позы. Кроме того, его изменения участвуют в реализации двигательных команд от головного мозга. Патологические нарушения этого рефлекса служат признаками неврологических заболеваний. Он проявляется в двух формах: **фазический рефлекс на растяжение** запускается первичными окончаниями мышечных веретен, а **тонический рефлекс на растяжение** зависит как от первичных, так и от вторичных окончаний.

Фазический рефлекс на растяжение

Соответствующая рефлекторная дуга показана на рис. 38.11. Афферентный аксон группы Ia от мышечного веретена прямой мышцы бедра входит в спинной мозг и разветвляется. Его ветви поступают в серое вещество спинного мозга. Некоторые из них оканчиваются непосредственно (моносинаптически) на α-мотонейронах, посылающих двигательные аксоны к прямой



Рис. 38.10. Схема рефлекторной дуги: сенсорный рецептор, интернейроны спинного мозга, мотонейрон, мышца



Рис. 38.11. Дуга рефлекса на растяжение. Интернейрон (показан фиолетовым) относится к тормозным интернейронам группы Ia

мышце бедра (и к ее синергистам, таким как промежуточная широкая мышца бедра), разгибающей ногу в колене. Аксоны группы Ia обеспечивают моносинаптическое возбуждение α-мотонейрона. При достаточном уровне возбуждения мотонейрон генерирует разряд, вызывающий сокращение мышцы.

Другие ветви аксона группы Ia образуют окончания на тормозных интернейронах той же группы (такой интернейрон показан фиолетовым на рис. 38.11). Эти тормозные интернейроны оканчиваются на α-мотонейронах, иннервирующих мышцы, которые соединены с подколенным сухожилием (в том числе полусухожильную мышцу), — антагонистические мышцы-сгибатели колена. При возбуждении тормозных интернейронов Ia подавляется активность мотонейронов мышц-антагонистов. Таким образом, разряд (стимулирующая активность) афферентов группы Ia от мышечных веретен прямой мышцы бедра вызывает быстрое сокращение этой же мышцы и сопряженное расслабление мышц, соединенных с подколенным сухожилием.

Рефлекторная дуга организована так, что обеспечивается активация определенной группы α-мотонейронов и одновременное торможение антагонистической группы нейронов. Это называется **реципрокной иннервацией**. Она свойственна многим рефлексам, но не единственная для систем регуляции движений. В некоторых случаях двигательные команды вызывают сопряженное сокращение синергистов и антагонистов. Например, при сжимании кисти в кулак мышцы-разгибатели и мышцы-сгибатели кисти сокращаются, фиксируя положение кисти.

Импульсный разряд афферентов группы Ia наблюдается, когда врач наносит неврологическим молоточком легкий удар по сухожилию мышцы, обычно четырехглавой мышцы бедра. Нормальная реакция — кратковременное мышечное сокращение. При патологических изменениях возбудимости α-мотонейронов фазический рефлекс растяжения оказывается подавленным либо усиленным. Раньше этот рефлекс называли глубоким сухожильным рефлексом. Однако такой термин ошибочен, поскольку за рефлекс ответственны мышечные рецепторы, а не сухожильные. Сухожилие лишь обеспечивает быстрое растяжение мышцы.

Тонический рефлекс на растяжение

Этот вид рефлекса активируется пассивным сгибанием сустава. Рефлекторная дуга такая же, как у фазического рефлекса на растяжение (см. рис. 38.11), с той разницей, что участвуют афференты обеих групп Ia и II. Многие аксоны группы II образуют моносинаптические возбуждающие связи с α-мотонейронами. Следовательно, тонические рефлексы на растяжение в основном моносинаптические, так же как фазические рефлексы на растяжение. Тонические рефлексы на растяжение вносят вклад в мышечный тонус, о чем можно судить по сопротивлению сустава сгибанию. Однако особенно важна роль тонических рефлексов для поддержания позы. Когда человек стоит, суставы ног должны сохранять определенное положение, иначе он упадет. Любое слабое разгибание или сгибание приведет к тоническому рефлексу на растяжение в мышцах, противодействующих этому движению ног, помогая сохранить вертикальное положение тела. Так, если у солдата, стоящего на карауле, колено начинает сгибаться от утомления, четырехглавая мышца бедра растягивается, в действие вступает тонический рефлекс на растяжение и сокращение этой мышцы усиливается, препятствуя сгибанию и восстанавливая позу.

γ-Мотонейроны и рефлексы на растяжение

γ-Мотонейроны регулируют чувствительность рефлексов на растяжение. Афференты мышечных веретен не обладают прямым влиянием на γ-мотонейроны, которые активируются полисинаптически только афферентами сгибательного рефлекса на спинальном уровне, а также нисходящими командами из головного мозга. Поэтому при многих расстройствах двигательного контроля нарушается активность γ-мотонейронов, например, вследствие измененной активности нисходящих путей. Как уже говорилось, разрыв спинного мозга вначале приводит к спинальному шоку с утерей рефлексов на растяжение. Одна из причин — прекращение нисходящих возбуждающих влияний на γ-мотонейроны. Позднее, когда симптомы спинального шока регрессируют, активность γ-мотонейронов возрастает. Этим можно объяснить появление **спастичности** (с усилением фазических рефлексов на растяжение) и **гипертонуса** (с усилением тонических рефлексов на растяжение).

Клиническое тестирование возбудимости мотонейронов спинного мозга обычно производится с помощью неврологического молоточка. Другой метод — прослеживание рефлекторных реакций на синхронный разряд афферентов мышечных веретен при элек-

трической стимуляции афферентов группы Ia. Рефлекторные реакции регистрируются методом **электромиографии.** Моносинаптический рефлекс, вызываемый стимуляцией большеберцового нерва в подколенной ямке и регистрируемый с трехглавой мышцы голени, называют Н-рефлексом (по Hoffmann).

38.3.2. Обратный миотатический рефлекс

Активация сухожильных органов Гольджи сопровождается рефлекторной реакцией, которая, на первый взгляд, противоположна рефлексу на растяжение (на самом деле, как мы увидим ниже, эта реакция дополняет его). Реакция называется обратным **миотатическим рефлексом**; соответствующая рефлекторная дуга представлена на рис. 38.12. Сенсорные рецепторы этого рефлекса — сухожильные органы Гольджи в прямой мышце бедра. Афферентные аксоны входят в спинной мозг, разветвляются и образуют синаптические окончания на интернейронах. Путь от сухожильных органов Гольджи не имеет моносинаптической связи с α-мотонейронами, а включает в себя тормозные интернейроны, подавляющие активность α-мотонейронов прямой мышцы бедра, и возбуждающие интернейроны, которые вызывают активность α-мотонейронов мышц-антагонистов. Таким образом, по своей организации обратный миотатический рефлекс противоположен рефлексу на растяжение, откуда и произошло его название. Однако в действительности обратный миотатический рефлекс функционально дополнителен рефлексу на растяжение. Сухожильные органы Гольджи служат датчиком силы, развиваемой сухожилием, с которым они соединены. Когда при поддержании стабильной позы (например, человек стоит в положении «смирно») прямая мышцы бедра начинает утомляться, прилагаемая к коленному сухожилию сила уменьшается и, следовательно, снижается активность соответствующих сухожильных органов Гольджи. Поскольку обычно эти рецепторы подавляют активность α-мотонейронов прямой мышцы бедра, ослабление импульсных разрядов от них приводит к повышению их возбудимости и сила, развиваемая мышцей, возрастает. В итоге происходит координированное изменение рефлекторных реакций с участием как мышечных веретен, так и афферентных аксонов сухожильных органов Гольджи: сокращение прямой мышцы усиливается, и поза сохраняется.

При чрезмерной активации рефлексов можно наблюдать рефлекс «складного ножа». Когда сустав пассивно сгибается, сопротивление сначала увеличивается. Однако по мере дальнейшего сгибания сопротивление внезапно падает и сустав резко переходит в свое конечное положение. Причина этого — рефлекторное торможение. Раньше рефлекс «складного ножа» объясняли активацией сухожильных рецепторов Гольджи, поскольку считалось, что у них высокий порог реакции на мышечное растяжение. Однако теперь рефлекс связывают с активацией других высокопороговых мышечных рецепторов, находящихся в мышечной фасции.

38.3.3. Сгибательные рефлексы

Афферентное звено сгибательных рефлексов (так называемые **афференты сгибательного рефлекса, АСР)** начинается от нескольких типов рецепторов. При сгибательных рефлексах афферентные разряды приводят к тому, что, во-первых, возбуждающие интернейроны вызывают активацию α-мотонейронов, снабжающих мышцы-сгибатели ипсилатеральной конечности, и, во-вторых, тормозные нейроны не позволяют активироваться α-мотонейронам антагонистических мышц-разгибателей (рис. 38.13). Вследствие этого один или несколько суставов сгибаются. Кроме того, комиссуральные интернейроны вызывают функционально противоположную активность мотонейронов на контралатеральной стороне

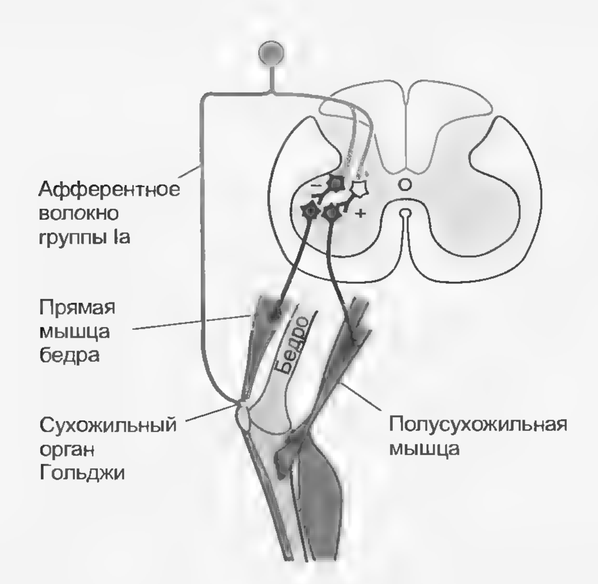


Рис. 38.12. Дуга обратного миотатического рефлекса. Участвуют как возбуждающие интернейроны (светлые), так и тормозные (закрашенные). Оба типа показаны фиолетовым цветом

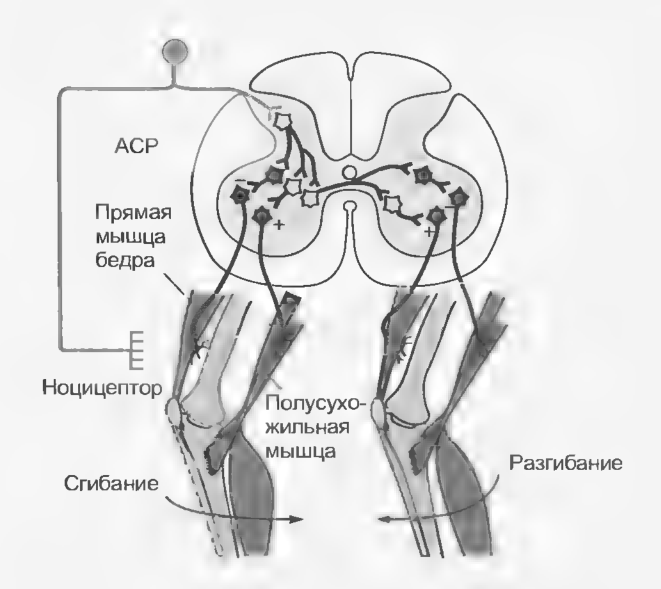


Рис. 38.13. Дуга сгибательного рефлекса. Закрашены фиолетовым тормозные интернейроны, не закрашены возбуждающие (АСР — афференты сгибательного рефлекса)

спинного мозга, так что мышца разгибается — перекрестный разгибательный рефлекс. Такой контралатеральный эффект помогает поддерживать равновесие тела.

Есть несколько типов сгибательных рефлексов, хотя характер соответствующих им мышечных сокращений близок. Важный этап локомоции — фаза сгибания, которую можно рассматривать как сгибательный рефлекс. Он обеспечивается, главным образом, нейронной сетью спинного мозга, называемой **генератором локомоторного цикла**. Однако под влиянием афферентного входа локомоторный цикл может адаптироваться к сиюминутным изменениям опоры конечностей.

Самый мощный сгибательный рефлекс — это **сгибательный рефлекс отдергивания**. Он преобладает над другими рефлексами, в том числе локомоторными, видимо, по той причине, что предупреждает дальнейшее повреждение конечности. Этот рефлекс можно наблюдать, когда идущая собака поджимает пораненную лапу. Афферентное звено рефлекса образовано ноцицепторами.

При этом рефлексе сильный болевой стимул заставляет конечность отдернуться. На рис. 38.13 представлена нейронная сеть конкретного сгибательного рефлекса — для коленного сустава. Однако в действительности при сгибательном рефлексе происходит значительная

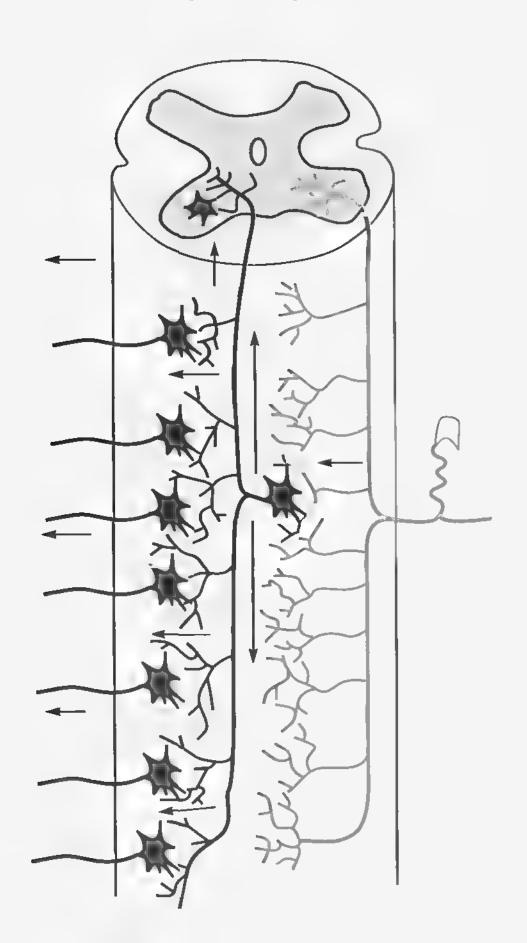


Рис. 38.14. Схема дивергенции путей афферентов сгибательного рефлекса в спинном мозге (воспроизведено с разрешения Eyzaguirre C., Fidone S.J. *Physiology of the nervous system*, ed. 2. Chicago,1975, Mosby — Year Book; несколько модифицированная схема из Cajal S.R. *Histologie du systeme nerveux*. Paris, 1909, Maloine)

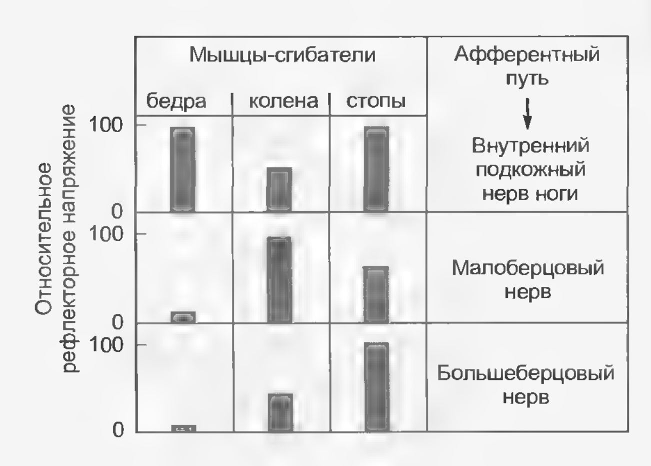


Рис. 38.15. Различия величины сгибания бедренного, коленного и голеностопного суставов при электрической стимуляции нервов задней конечности. Эти различия соответствуют знаку локализации (Patton H.D. *Reflex regulation of movement and posture*. In: Ruch T.C., Patton H.D., editors. *Physiology and biophysics*, vol. IV, Philadelphia, 1982, W.B. Saunders)

дивергенция сигналов первичных афферентов и интернейронных путей (рис. 38.14), благодаря которой в рефлекс отдергивания могут вовлекаться все основные суставы конечности (бедренный, коленный, голеностопный). Особенности сгибательного рефлекса отдергивания в каждом конкретном случае зависят от природы и локализации стимула. Рис. 38.15 демонстрирует различия величины сгибания бедренного, коленного и голеностопного суставов при электрическом раздражении разных нервов задней конечности. Такая изменчивость сгибательного рефлекса получила название **«знак локализации»**. Сгибательный рефлекс отдергивания свойствен мышцам не только конечностей, но и других частей тела. Например, при висцеральной боли могут возникать сокращения мышц груди или живота, направленные на уменьшение подвижности туловища.

38.3.4. Сравнение рефлекса на растяжение и сгибательного рефлекса

По некоторым характеристикам сгибательный рефлекс существенно отличается от рефлекса на растяжение (табл. 38.1).

Рефлекс на растяжение активируется стимуляцией афферентов группы Ia (и II) от мышечных веретен. У него короткий латентный период, поскольку возбуждение моносинаптическое. Дивергенция афферентного пути ограничивается охватом всех α-мотонейронов соответствующей мышцы и некоторых мышц-синергистов. Кроме того, афферентный путь активирует тормозные интернейроны к α-мотонейронам мышц-антагонистов — пример реципрокной иннервации. Рефлекс на растяжение заканчивается с прекращением афферентного разряда, обеспечивая градуальный, специфичный, дискретный контроль движений мышц определенного сустава (например, коленного или голеностопного).

В отличие от рефлекса на растяжение сгибательный запускается активацией разных рецепторов, иннерви-

Таблица 38.1

Сравнение рефлекса на растяжение и сгибательного рефлекса

Характеристика	Рефлекс на растяжение	Сгибательный рефлекс
Афферентное звено	Афференты групп Ia (и II) от мышечных веретен	Афференты сгибательного рефлекса
Латентный период	Короткий (рефлекс моносинаптический)	Продолжительный (рефлекс полисинаптический)
Дивергенция	Незначительная	Обширная
Мышцы-мишени	Та же и синергисты ипсилатеральной конечности	Сгибатели ипсилатеральной конечности; разгибатели контралатеральной конечности
Реципрокная иннервация	Да	Да (двойная)
Линейность	Да	Нет
Длительность	Соответствует длительности стимула	Больше, чем длительность стимула, благодаря следовым разрядам
Специфичность	Группа мышц специфична	Группа мышц неспецифична, вовлекаются многие мышцы

руемых афферентами сгибательного рефлекса. Латентный период продолжительный, так как рефлекс полисинаптический. Рефлекторный путь претерпевает значительную дивергенцию: вовлекаются интернейроны, связанные с α-мотонейронами мышц всех суставов конечности. Наряду с этим возможна рефлекторная активация мотонейронов мышц-разгибателей контралатеральной конечности. Таким образом, в сгибательном рефлексе участвует двойная реципрокная иннервация. Рефлекс нелинейный: слабые стимулы не вызывают значимого эффекта, но когда стимул достигает определенной интенсивности, развивается мощный сгибательный рефлекс отдергивания, преобладающий над другими рефлексами. Сгибание может продолжаться длительное время после окончания стимула, по-видимому, благодаря следовым разрядам интернейронов в рефлекторной дуге.

38.4. ПРИНЦИПЫ СПИНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Как уже говорилось, при рассмотрении рефлексов на растяжение и, особенно, сгибательного, существенное значение имеет дивергенция рефлекторных путей (см. рис. 38.14). Другая важная особенность организации рефлекторных дуг — **конвергенция**, когда несколько нейронов оканчиваются на другом нейроне. Так, все афференты группы Ia от мышечных веретен конкретной мышцы задней конечности образуют конвергентные моносинаптические окончания на определенном α-мотонейроне этой же мышцы. Конвергенцией входов объясняется **пространственное облегчение** рефлекса на растяжение. Выше уже отмечалось, что сгибательный рефлекс характеризуется обширной дивергенцией. Соответствующая рефлекторная дуга начинается от рецепторов многих типов, и рефлекс может запускаться разными афферентными входами (см. рис. 38.15). Такая вариабельность (знак локализации) обеспечивает рефлекс отдергивания конечности от повреждающего стимула. Его характер может изменяться даже при небольших сдвигах местоположения стимула.

Пример пространственного облегчения показан на рис. 38.16. В эксперименте моносинаптический рефлекс вызывается электрическим раздражением афферентов группы Ia каждой из двух ветвей мышечного нерва (рис. 38.16, *а*). Показатель рефлекса — импульсный разряд α-мотонейрона, регистрируемый от соответствующего переднего корешка. При раздражении ветви А мышечного нерва регистрируется рефлекс А в виде составного потенциала действия небольшой амплитуды. Аналогичным образом при раздражении нервной ветви Б регистрируется рефлекс Б. Эти рефлекторные разряды имеют низкий электрический порог вследствие большого диаметра афферентов группы Ia мышечного нерва. Латентный период рефлекторного разряда короткий, так как рефлекторный путь моносинаптический, а скорость проведения по афферентным и двигательным аксонам высока.

На рис. 38.16, *б* обозначены мотонейроны в двигательном ядре. Окрашенные светлым тоном каплевидные области — это две группы α-мотонейронов, активируемые при раздельном раздражении нервных ветвей А и Б каждой мышцы. Следовательно, при таком раздельном раздражении активируются два α-мотонейрона. Когда две нервные ветви подвергаются одновременному раздражению, регистрируется более сильный рефлекс (см. кривые справа на рис. 38.16, *б*). Рисунок показывает, что рефлекс отражает активность семи α-мотонейронов. Следовательно, при одновременном раздражении двух нервных ветвей дополнительно активируются еще три α-мотонейрона (окрашенная темным каплевидная область).

Как объясняется пространственная суммация? Дело в том, что все α-мотонейроны мышцы возбуждаются разрядом от любого ее афферента. Однако при раздражении только одной нервной ветви активируются лишь два мотонейрона. Они находятся в зоне разряда (окрашивание светлым тоном), а невозбужденные мотонейроны — в периферической подпороговой зоне (не окрашена). При одновременной стимуляции двух нервных ветвей суммарное возбуждение превышает порог дополнительно еще в трех мотонейронах (зона об-

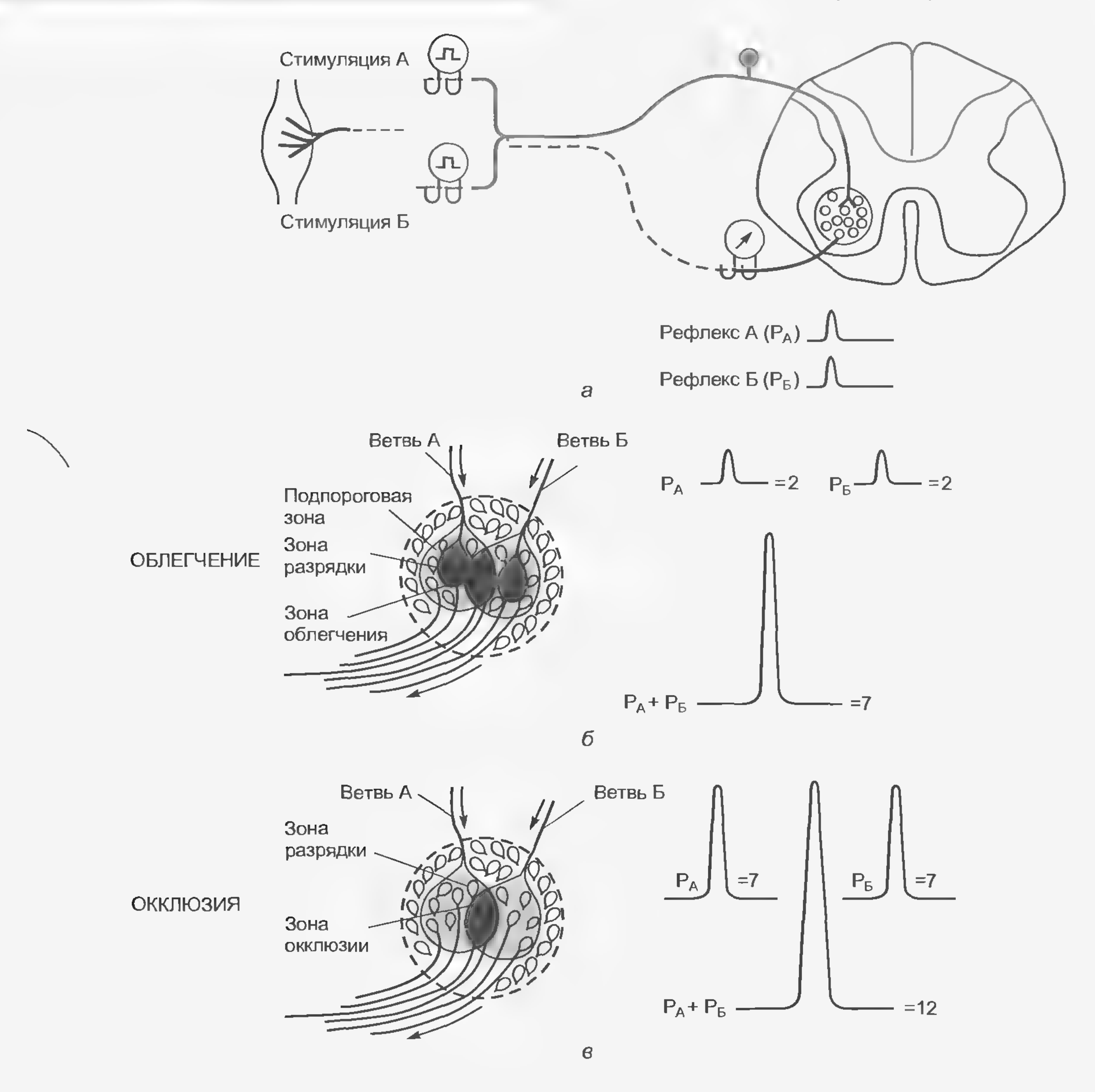


Рис. 38.16. (*а*) Схема электрической стимуляции афферентных нервов и регистрации рефлекторной активности от двигательных аксонов переднего корешка. (б) Эксперимент с одновременной стимуляцией двух афферентных мышечных нервов, приводящей к пространственной суммации. (*в*) При сочетании афферентных нервов наблюдается окклюзия (воспроизведено с разрешения Eyzaguirre C., Fidone S.J. *Physiology of the nervous system*, ed. 2. Chicago,1975, Mosby—Year Book)

легчения) и рефлекторный разряд регистрируется от семи мотонейронов.

Аналогичный эффект возникает при повторной стимуляции одной нервной ветви от мышцы, если второй стимул подается с коротким интервалом после первого, возбуждающий эффект которого сохраняется к началу второго разряда. Это явление называется **временнóй суммацией**. Как пространственная, так и временна́я суммации зависят от характеристик возбуждающих постсинаптических потенциалов, вызываемых импульсами афферентов группы Ia в α-мотонейронах.

Число α-мотонейронов каждой мышцы ограничено, и не все они активируются даже обширным периферическим входом. Значит, ограничены и возможности участия мотонейронов в суммации. Если импульсный разряд от одного-двух мышечных афферентов поступит к двигательному ядру в период высокой возбудимости мотонейронов, возникнет относительно сильный рефлекторный разряд (рис. 38.16, *в*). Аналогичный разряд от другого мышечного нерва тоже может вызвать значительную рефлекторную реакцию. Однако если эти два мышечных нерва возбуждаются одновременно, рефлекс может оказаться меньше суммы двух независимо вызванных рефлекторных ответов. В нашем случае каждый мышечный нерв активирует семь α-мотонейронов, а разряды одновременно от двух нервов — только 12. Такое явление называется **окклюзией**.

Только что описанное тестирование рефлексов, выявляющее пространственную и временну́ю суммацию, а также окклюзию, используется и для демонстрации **торможения**. Стимулируя афференты группы Ia в составе мышечного нерва, можно вызвать моносинаптический рефлекторный разряд (см. рис. 38.16). Это поз-

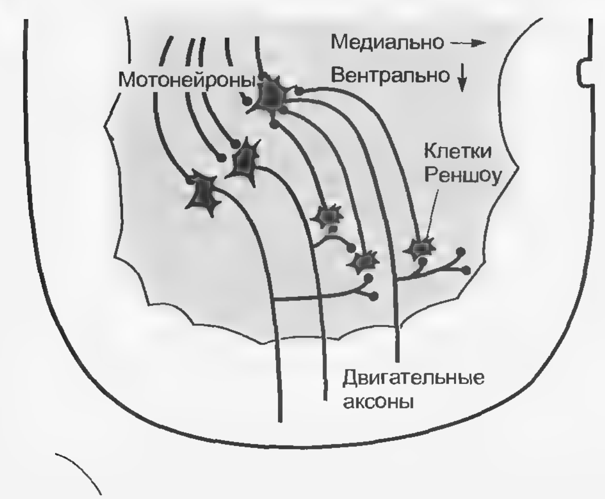


Рис. 38.17. Возвратный тормозной путь (Eccles J. C. *The physiology of synapses*. New York, 1964, Academic Press)

воляет определить рефлекторную возбудимость популяции α-мотонейронов. Чтобы раздельно зарегистрировать активность α-мотонейронов мышц-разгибателей и сгибателей, нужно правильно выбрать мышечный нерв для стимуляции. Кроме того, она может захватывать афферентные аксоны другого типа. Так, при стимуляции афферентов группы Ia нерва мышц-антагонистов наблюдается **реципрокное торможение**. Если раздражать тонкие афференты кожного нерва, обеспечивающие сгибательный рефлекс, тормозятся α-мотонейроны мышц-разгибателей (и возбуждаются α-мотонейроны мышц-сгибателей). Стимуляция переднего корешка возбуждает тормозные интернейроны (называемые **клетками Реншоу**) через посредство возвратных коллатералей α-мотонейронов (рис. 38.17). Клетки Реншоу вызывают угнетение моносинаптических рефлексов (и тормозных интернейронов группы Ia), а также возвратное торможение (или облегчение).

С помощью рефлекторного тестирования был установлен состав нейронных цепей, участвующих в разнообразных рефлексах, о которых говорилось в этой главе. Как отмечалось выше, такое тестирование можно проводить и на человеке, используя H-рефлекс в качестве показателя возбудимости α-мотонейронов.

Резюме

1. После перерыва спинного мозга сохраняются рефлексы, зависящие исключительно от спинальных нейронных цепей. К ним относятся рефлексы на растяжение и сгибательные рефлексы.

2. Мышечные веретена — это сложные сенсорные рецепторы, находящиеся в мышце. Они лежат параллельно обычным мышечным волокнам и содержат два типа интрафузальных мышечных волокон: с ядерной сумкой и с ядерной цепочкой. Динамические γ-эфферентные аксоны оканчиваются на интрафузальных волокнах с ядерной сумкой, а статические γ-эфферентные аксоны — на волокнах с ядерной цепочкой.

3. Первичные нервные окончания генерируют статические или динамические реакции, сигнализирующие соответственно о мышечной длине или о скорости ее изменения. Вторичные окончания обладают только статическими реакциями и подают сигналы только о длине мышцы. γ-Мотонейроны вызывают укорочение мышечных веретен, что предотвращает их разгрузку во время сокращения мышцы.

4. В мышечных сухожилиях располагаются сухожильные органы Гольджи, ориентированные по отношению к мышце последовательно. Они иннервируются афферентами группы Ib и возбуждаются при растяжении и при сокращении мышцы.

5. Рефлекс — это простой стереотипный двигательный ответ на стимул. В состав рефлекторной дуги входят афферентные нервные волокна, интернейроны и обеспечивающие рефлекс мотонейроны. Многие рефлекторные дуги находятся в спинном мозге и в стволе мозга.

6. Дуга рефлекса на растяжение включает, во-первых, моносинаптический возбуждающий путь от мышечных афферентов группы Ia (и II) к α-мотонейронам, снабжающим ту же мышцу и ее синергисты, и, во-вторых, дисинаптический тормозной путь к мотонейронам мышц-антагонистов. Фазические рефлексы на растяжение запускаются динамическими ответами аксонов группы Ia, тогда как тонические рефлексы на растяжение — статическими ответами афферентов групп Ia и II.

7. Обратный миотатический рефлекс вызывается импульсами от сухожильных органов Гольджи. Под влиянием афферентных разрядов от конкретной мышцы возникает дисинаптическое торможение α-мотонейронов этой же мышцы и возбуждение мышц-антагонистов. Однако поскольку сухожильные органы Гольджи являются датчиком мышечной силы, их рефлекторная активность дополняет рефлекс на растяжение.

8. Сгибательный рефлекс вызывается импульсными разрядами от так называемых афферентов сгибательного рефлекса, иннервирующих разнообразные рецепторы, в том числе ноцицепторы. При сгибательном рефлексе возбуждаются мотонейроны ипсилатеральных мышц-сгибателей и тормозятся мотонейроны мышц-разгибателей через полисинаптические пути. На контралатеральной стороне может осуществляться процесс противоположного характера. В состав локомоторного цикла входит сгибательный компонент. Еще один, более мощный вид сгибательного рефлекса — это рефлекс отдергивания. Его конкретное выполнение зависит от места раздражения (знак локализации).

9. Экспериментальное изучение спинальных рефлексов производится путем электрического раздражения афферентных аксонов мышечных нервов с регистрацией в передних корешках импульсных разрядов α-мотонейронов. Исследования позволили выявить принципы рефлекторной организации с такими явлениями, как пространственная и временнáя суммации, окклюзия, различные виды торможения.

Вопросы для повторения

1. После острого полного перерыва спинного мозга следует период спинального шока, а затем устойчивое нарушение спинномозговых функций. Какие изменения характерны для хронической параплегии?

2. Опишите иннервацию мышечных веретен и сравните характер ответов сенсорных окончаний двух типов, а также эффектов двигательных окончаний двух типов.

3. О каких процессах сигнализируют мышечные веретена и сухожильные органы Гольджи?

4. Опишите фазические и тонические рефлексы на растяжение и их клинический смысл.

5. Охарактеризуйте сгибательный рефлекс.



ГЛАВА 39. УПРАВЛЕНИЕ ДВИЖЕНИЯМИ: НИСХОДЯЩИЕ ПУТИ

39.1. ВВЕДЕНИЕ: ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ СПИННОГО МОЗГА И ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ

Как уже говорилось в гл. 33, мотонейроны переднего рога спинного мозга организованы по топографическому принципу (см. рис. 33.11). Мотонейроны осевой мускулатуры составляют клеточные столбы вдоль всего спинного мозга. В шейном и пояснично-крестцовом утолщениях нейроны находятся в самой медиальной части переднего рога. Мотонейроны мышц конечностей образуют клеточные столбы в одном-двух сегментах латеральной части переднего рога в шейном и поясничном утолщениях. При этом мотонейроны дистальных мышц расположены латерально, а более проксимальных мышц — ближе к середине латеральной части переднего рога. Отметим, что α- и γ-мотонейроны одной мышцы занимают соседние позиции в одном и том же клеточном столбе.

Интернейроны, связывающие мотонейроны в утолщениях спинного мозга, тоже организованы топографически. Как правило, интернейроны мышц конечностей располагаются латерально в глубине заднего рога и в промежуточной области, а интернейроны осевых мышц — в медиальной части переднего рога (рис. 39.1). Благодаря синаптическим связям от первичных афферентных аксонов и аксонов нисходящих путей головного мозга, многие из них участвуют в спинальных рефлекторных дугах и нисходящих системах управления движениями.

Важная особенность системы интернейронов заключается в том, что латеральные интернейроны (относящиеся к иннервации мышц конечностей) проецируются ипсилатерально (т.е. на ту же сторону) по отношению к мотонейронам дистальных или проксимальных мышц конечностей, в то время как медиальные (снабжающие осевые мышцы) посылают проекции на обе стороны (см. рис. 39.1). Такая организация латеральных интернейронов создает возможность независимого управления мышцами правой и левой стороны тела. Вместе с тем, двусторонние проекции медиальных мотонейронов позволяют осевым мышцам поддерживать позу туловища и шеи.

На рис. 39.2 представлены некоторые участки нейронных цепей, зависимые от влияния нисходящих путей двигательной регуляции. Аксоны нисходящих путей образуют синапсы на интернейронах, вызывающих пресинаптическое торможение первичных афферентов и участвующих в постсинаптическом возбуждении или торможении других интернейронов либо мотонейронов. Кроме того, некоторые такие пути имеют прямые возбуждающие связи с α- или γ-мотонейронами.

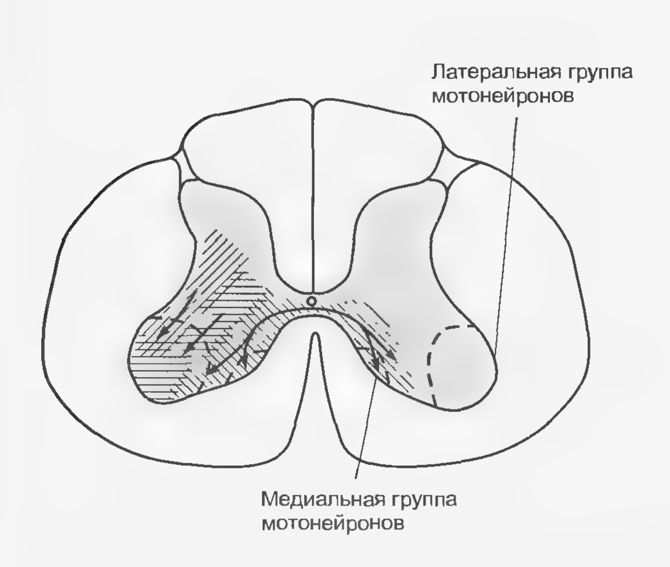


Рис. 39.1. Интернейроны промежуточной области и переднего рога спинного мозга и мотонейроны латеральной и медиальной групп: относительное расположение и взаимодействие (Sterling P., Kuypers H. G. J. M. *Brain Res.* 7:419, 1968)



Рис. 39.2. Мишени нисходящих путей управления движениями на рефлекторном спинальном уровне

Аналогичным образом устроены двигательные ядра черепных нервов. Так же как в двигательных ядрах спинного мозга, мотонейроны срединной части ядра обеспечивают иннервацию осевых мышц. Мотонейроны ядра лицевого нерва, которые управляют мышцей, сморщивающей бровь, и круговой мышцей глаза (закрывающей глаз), должны действовать билатерально (например, во время мигательного рефлекса веки обоих глаз закрываются одновременно). Мышцы, обеспечивающие выражение лица (мимические) и движения языка, действуют аналогично дистальным мышцам конечностей. Мотонейроны этих мышц справа и слева функционируют независимо. Это значит, что нейроны ядра лицевого нерва, снабжающие нижнюю часть лица, могут вызывать односторонние сокращения мимических мышц, а нейроны ядра подъязычного нерва — поворачивать язык в одну сторону. В стволе мозга системы интернейронов организованы так же, как в спинном мозге, обеспечивая двусторонние или односторонние движения.

39.2. КЛАССИФИКАЦИЯ НИСХОДЯЩИХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

39.2.1. Пирамидные и экстрапирамидные пути

Нисходящие двигательные пути традиционно подразделяются на пирамидный тракт и экстрапирамидные пути. Такая терминология отражает важные клинические различия между заболеваниями пирамидной системы и экстрапирамидными расстройствами. **Поражение пирамидной системы** означает перерыв кортико-спинального (корково-спинномозгового) тракта. Раньше клиницисты относили такие заболевания к нарушениям функций пирамидного тракта (он начинается от пирамидных клеток V слоя коры передней центральной извилины головного мозга). Однако оказалось, что во многих случаях нарушаются функции и других систем, а признаки поражения пирамидной системы не обязательно связаны только с перерывом кортико-спинального тракта.

Термин **«экстрапирамидные нарушения»** вызывает еще больше вопросов. По определению, экстрапирамидные пути - это все нисходящие двигательные пути, кроме пирамидного тракта.

Обычно под термином «экстрапирамидное нарушение» понимают заболевание базальных ганглиев. Однако основной двигательный путь, вовлеченный в заболевания базальных ганглиев, — кортико-спинальный тракт (см. гл. 40). Другие экстрапирамидные двигательные пути, например, ретикулоспинальный тракт, играют заметную роль в заболеваниях мозжечка и других двигательных систем, так же как и базальных ганглиев. С учетом неопределенности разделения пирамидной и экстрапирамидной систем подобная классификация не используется ниже при рассмотрении нисходящих путей.

39.2.2. Латеральные и медиальные двигательные системы

В основу другого принципа классификации двигательных путей положена локализация их окончаний в спинном мозге и сопряженные с ней различия в управлении движениями конечностей и позой. **Латеральные проводящие пути** оканчиваются прямо на мотонейронах или на интернейронах в латеральном сером веществе спинного мозга (рис. 39.3). Они возбуждают непосредственно мотонейроны и влияют на рефлекторные дуги тонких движений дистальных мышц конечностей, а также на позные рефлексы проксимальных мышц. **Медиальные проводящие пути** оканчиваются в переднем роге на интернейронах медиальной группы (см. рис. 39.3). Эти интернейроны связаны с мотонейронами двустороннего управления осевой мускулатурой и, следовательно, участвуют в поддержании равновесия и позы тела, а кроме того, в управлении проксимальными мышцами конечностей. В данной главе мы классифицируем нисходящие двигательные пути на латеральные и медиальные.

39.3. НИСХОДЯЩИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

39.3.1. Латеральная система: латеральный кортико-спинальный тракт

В управлении сложными движениями мышц конечностей человека наиболее важна роль **латерального кортико-спинального тракта** (см. рис. 39.3). Вентральный кортико-спинальный тракт относится к медиальной системе.

В кортикобульбарном тракте, который проецируется к ядрам черепных нервов, находятся группы волокон, сопоставимые с латеральным и вентральным кортикоспинальными трактами. Один из компонентов кортикобульбарного тракта оканчивается в отделе ядра лицевого нерва, снабжающем мимические мышцы нижней части лица, а также в ядре подъязычного нерва, контролирующем мышцы языка. Этот компонент подобен латеральному кортикоспинальному тракту.

Организация латерального кортико-спинального и кортико-бульбарного трактов

Эти тракты начинаются в обширной части коры мозга, охватывающей двигательную, премоторную и дополнительную двигательную области, а также соматосенсорную кору. В этих трактах участвуют в том числе аксоны крупных и мелких пирамидных клеток слоя V коры, а также гигантских пирамидных клеток Беца. Клетки Беца определяют гистологическую картину двигательной коры.

В само́й каудальной области продолговатого мозга примерно 80 % аксонов переходят на противоположную сторону. Затем в составе заднего бокового (латерального) канатика они спускаются в виде ла-

ПРЯМЫЕ
СВЯЗИ СО СПИННЫМ МОЗГОМ

НЕПРЯМЫЕ
СВЯЗИ ЧЕРЕЗ ЯДРА СТВОЛА МОЗГА

Двигательная кора

Ствол мозга

Кортико-спинальный путь

Медиальные пути ствола мозга

Латеральный путь ствола мозга (руброспинальный)

C7

C7

Кортико-спинальный (пирамидный) тракт

Нисходящие пути ствола мозга

Рис. 39.3. Подразделение путей, нисходящих в спинной мозг из коры больших полушарий и ствола мозга, на латеральную и медиальную системы в зависимости от локализации их окончаний в сером веществе спинного мозга. Латеральные пути оканчиваются на мотонейронах дистальных мышц, к этим мотонейронам проецируются интернейроны. Медиальные пути оканчиваются на интернейронах, снабжающих мотонейроны осевых мышц (Brinkman C. *Split-brain monkeys: cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements.* Doctoral dissertation. Rotterdam, The Netherlands, 1974, Erasmus University)

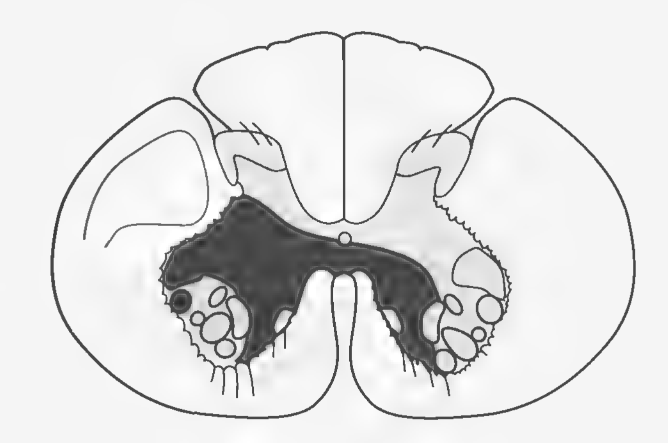


Рис. 39.4. Области окончаний латерального и вентрального кортико-спинальных трактов, начинающихся от двигательных областей коры больших полушарий. Латеральный кортико-спинальный тракт частично проецируется прямо к мотонейронам, а частично — к латеральным интернейронам. Вентральный кортико-спинальный тракт оканчивается по обе стороны спинного мозга на медиальных интернейронах (Brinkman C. *Split-brain monkeys: cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements.* Doctoral dissertation. Rotterdam, The Netherlands, 1974, Erasmus University)

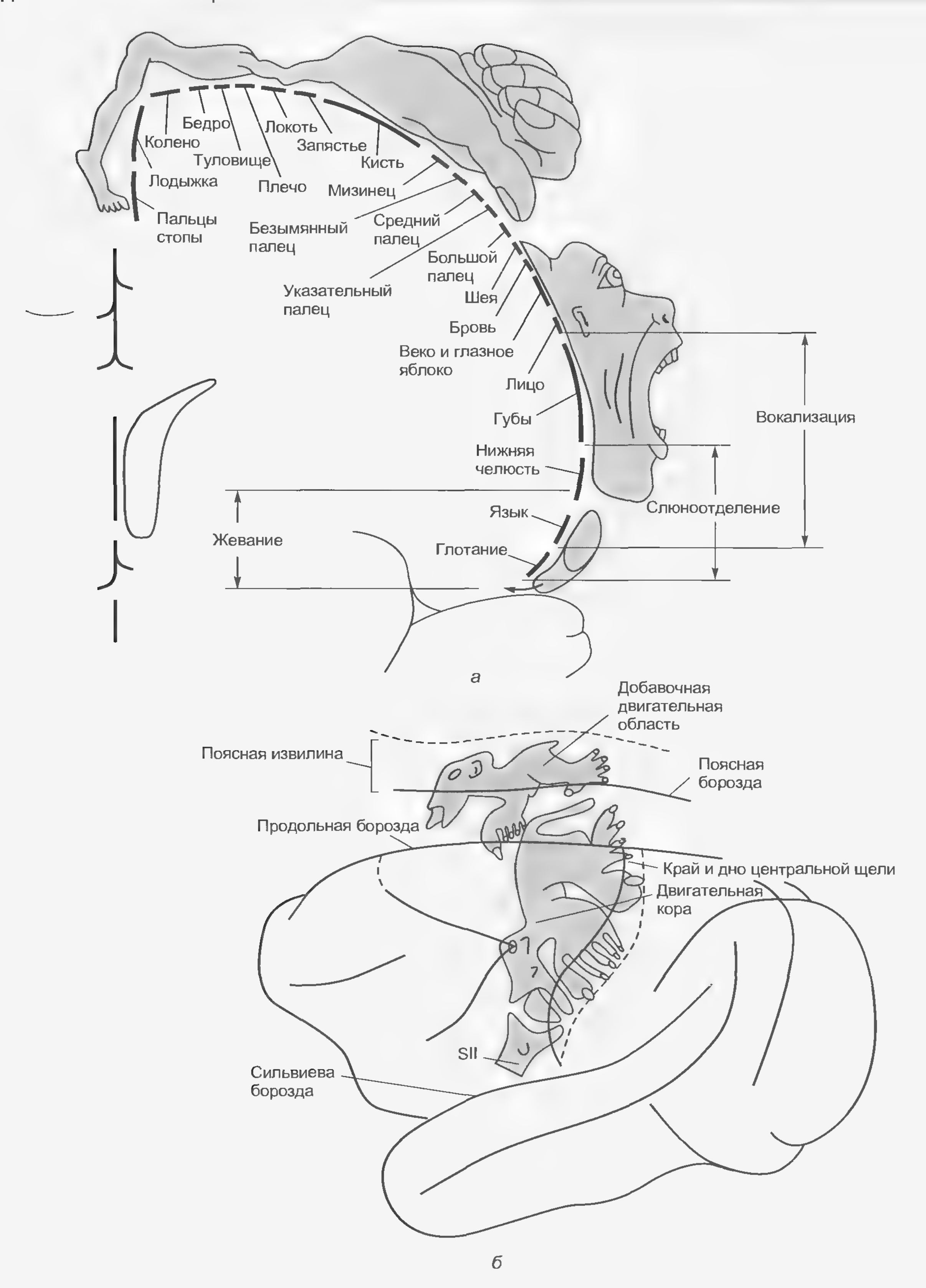


Рис. 39.5. Топографическая организация двигательной коры мозга. (*а*) Соматотопическая карта тела и лица: «двигательный гомункулус». Разные части тела изображены пропорционально относительным размерам их двигательных представительств в коре (с небольшими изменениями по Penfield W., Rasmussen T. *The cerebral cortex of man*. New York, 1950, Macmillan). (*б*) Соматотопическая организация двигательной, добавочной двигательной и области SII коры больших полушарий обезьяны (Eyzaguirre C., Fidone S.J. *Physiology of the nervous system*, ed. 2. Chicago, 1975, Mosby—Year Book) (с небольшими изменениями по Woolsey C.N. et al. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment.* Dis. 30:238, 1952)

терального кортико-спинального тракта. Неперекрещенная группа аксонов продолжает идти каудально в составе переднего (вентрального) канатика в виде переднего (вентрального) кортико-спинального тракта. Кортико-бульбарный тракт оканчивается в стволе мозга у соответствующих ядер черепных нервов. Часть кортико-бульбарного пути оканчивается контралатерально (на другой стороне мозга) в ядре лицевого нерва на мотонейронах, снабжающих нижнюю часть лица, а также в ядре подъязычного нерва. Этот компонент организован так же, как латеральный кортикоспинальный тракт. Аксоны остальной части кортико-бульбарного тракта образуют окончания на обеих сторонах мозга, подобно аксонам вентрального кортико-спинального тракта.

Двигательные области

Кортико-спинальные проекции от двигательных и сенсорных областей коры мозга оканчиваются в разных отделах серого вещества спинного мозга. Двигательные области проецируются к промежуточной части и переднему рогу (рис. 39.4), а сенсорные — к заднему рогу. Некоторые двигательные проекции, спускающиеся в составе латерального кортико-спинального тракта, оканчиваются прямо на мотонейронах, тогда как другие — на интернейронах латеральной группы (см. рис. 39.4).

Двигательная кора имеет топографическую организацию, аналогичную организации соматосенсорной коры (рис. 39.5, *а*; см. также рис. 34.11). Представительство лица располагается сбоку, около латеральной щели; кисти — медиальнее на выпуклой части коры; нижней конечности — преимущественно на медиальной стороне полушария. На рис. 39.5 представлен так называемый **двигательный гомункулус**. Пропорции изображений разных частей тела искажены в соответствии с относительными размерами области коры, задействованной в их двигательном управлении.

Другие двигательные области коры мозга, в том числе у животных, тоже содержат соматотопическую карту. На рис. 39.5, *б* показаны двигательные области коры обезьяны. Соматотопическая карта двигательной коры ориентирована вдоль прецентральной извилины. Обратите внимание на сходство соматотопических карт обезьяны и человека (см. рис. 39.5, *а*). Эти карты существуют также в корковой зоне SII на крыше латеральной щели (частично показаны на рис. 39.5, *б*) и в дополнительной двигательной области на медиальной стороне полушария чуть ростральнее двигательной коры. Отметим, что представительство пальцев руки у обезьян (и, видимо, человека) приближено к центральной борозде, а проксимальные отделы верхней конечности представлены ростральнее. Такое расположение значимо. Согласно анатомическим исследованиям каудальная часть прецентральной извилины проецируется к дорсолатеральной области переднего рога, мотонейроны которой снабжают дистальную мускулатуру конечностей. Ростральная часть прецентральной извилины проецируется к промежуточной области спинного мозга, к интернейронам латеральной группы. Таким образом, каудальная область двигательной коры может прямо влиять на активность мотонейронов мышц кисти и пальцев.

Функции двигательной коры были впервые идентифицированы в экспериментах с электрическим раздражением. При воздействии электрических стимулов на кору мозга оказалось, что точки с самым низким порогом двигательного ответа находятся в двигательной коре. Эти стимулы вызывали дискретные движения дистальных мышц противоположной стороны. Например, раздражение лицевого представительства сопровождается двигательными реакциями контралатеральной части лица, а при раздражении представительства кисти сокращаются дистальные мышцы контралатеральной верхней конечности.

Двигательная кора человека исследована во время хирургических операций по удалению рубцовой ткани, вызывавшей **посттравматическую эпилепсию**. Удаление рубца часто устраняет судорожные припадки. Однако хирург не должен задевать нормальные участки двигательной коры, так как это может парализовать соответствующие группы мышц.

Поскольку латеральный кортико-спинальный тракт оканчивается непосредственно на мотонейронах, его поражение приводит к серьезным клиническим последствиям. Наиболее важные функциональные потери касаются тонких движений пальцев руки противоположной стороны. Аналогичным образом при разрыве кортико-бульбарного тракта прекращаются произвольные движения языка и нижней части лица с противоположной стороны.

39.3.2. Медиальная система

Как уже упоминалось, вентральный кортико-спинальный тракт и значительная часть кортико-бульбарного тракта могут рассматриваться как медиальная система путей. Эти тракты оканчиваются на интернейронах медиальной группы в спинном мозге, а также на нейронах соответствующей медиальной группы в стволе мозга и опосредуют управление осевыми мышцами. Эти мышцы часто сокращаются билатерально, обеспечивая позу и другие двусторонние функции, например, жевание или сдвигание бровей.

Другие пути медиальной системы начинаются в стволе мозга. Это латеральный и медиальный вестибулоспинальные тракты, ретикулоспинальные тракты моста и продолговатого мозга, тектоспинальный тракт.

Латеральный и медиальный вестибулоспинальные тракты

Латеральный вестибулоспинальный тракт берет начало от латерального вестибулярного ядра (рис. 39.6, *а*). Ядро организовано соматотопически (рис. 39.6, *б*). Латеральный вестибулоспинальный тракт спускается ипсилатерально сначала через ствол мозга, затем в составе переднего канатика спинного мозга и оканчивается

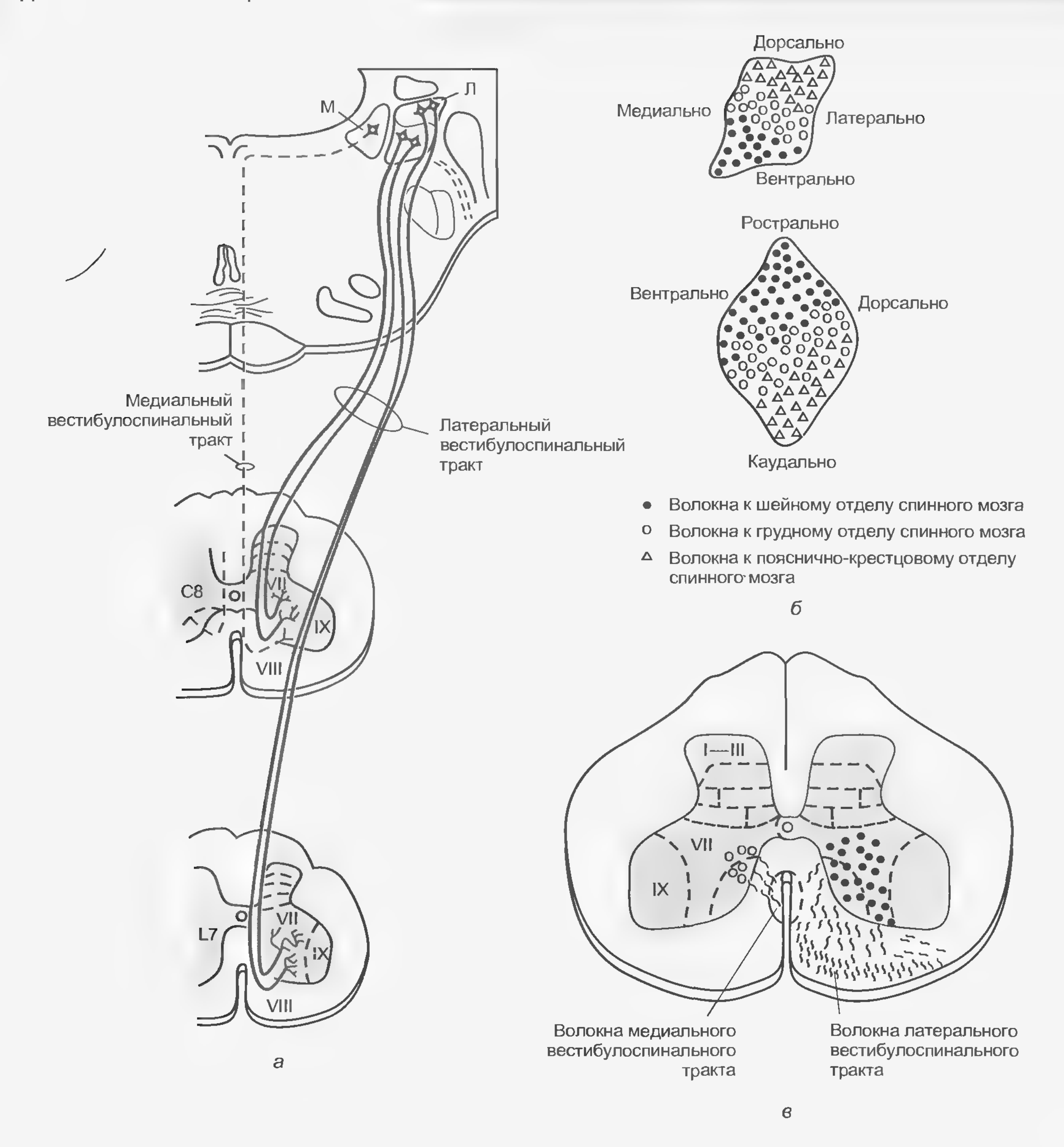


Рис. 39.6. Организация вестибулоспинального тракта кошки. (*а*) Проекции латерального вестибулоспинального тракта (М — медиально; Л — латерально). (*б*) Соматотопическая организация латерального вестибулоспинального ядра. (*в*) Зона окончаний интернейронов медиальной группы. Кроме того, показан медиальный вестибулоспинальный тракт (Brodal A. *Neurological anatomy*, ed.3. New York, 1981, Oxford University Press)

синапсами на интернейронах медиальной группы (см. рис. 39.6, *а* и *в*). Этот путь возбуждает мотонейроны проксимальных позных мышц. Сенсорный вход к латеральному вестибулярному ядру поступает от полукружных каналов и отолитовых органов внутреннего уха. Важная функция латерального вестибулоспинального тракта — участие в изменениях позы при воздействии на голову угловых и линейных ускорений. У децеребрированных животных (перерезка на уровне среднего мозга) наблюдается его гиперактивность, вероятно, вследствие утери нисходящего тормозного контроля. Именно она ответственна за гипертонус мышц-разгибателей после децеребрации.

Медиальный вестибулоспинальный тракт выходит из медиального вестибулярного ядра (рис. 39.7). Он идет вниз в переднем канатике спинного мозга до шейного и среднегрудного уровней и оканчивается на интернейронах медиальной группы (см. рис. 39.6, *в*). Медиальное вестибулярное ядро получает сенсорный вход от лабиринтов, преимущественно от полукружных каналов. Таким образом, этот путь регулирует положение головы при воздействии на нее угловых ускорений.

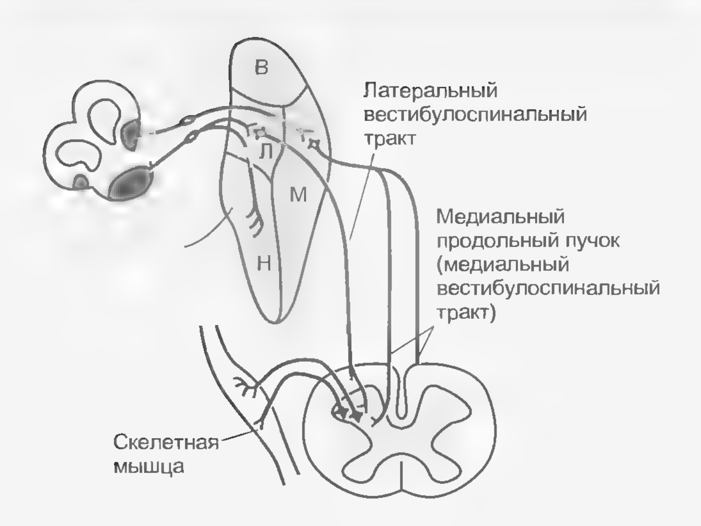


Рис. 39.7. Нисходящие пути от вестибулярных ядер. Показаны проекции от полукружных каналов и отолитовых органов к вестибулярным ядрам, а также проекции от латерального (Л) и медиального (М) вестибулярных ядер в спинной мозг (В — верхнее вестибулярное ядро; Н — нижнее вестибулярное ядро) (Brodal A. *Neurological anatomy*, ed. 3. New York, 1981, Oxford University Press)

Ретикулоспинальные тракты моста и продолговатого мозга

Клетки, посылающие аксоны в ретикулоспинальный тракт моста, расположены в ретикулярной формации медиальной части моста. Тракт спускается в ипсилатеральном переднем канатике и оканчивается на интернейронах медиальной группы (рис. 39.8, *а*). Его функциональная роль такая же, как у латерального вестибулоспинального тракта: возбуждение мотонейронов проксимальных мышц-разгибателей для поддержания позы.

Ретикулоспинальные тракты продолговатого мозга начинаются от нейронов медиального отдела продолговатого мозга. Эти пути спускаются по обе стороны в переднебоковом канатике и образуют окончания в основном на интернейронах медиальной группы, хотя некоторые аксоны оканчиваются на латеральных интернейронах (рис. 39.8, *б*). Влияние этих путей преимущественно тормозное. Некоторые тормозные аксоны оканчиваются непосредственно на мотонейронах.

Тектоспинальный тракт

Этот тракт берет начало в глубоких слоях верхнего бугорка четверохолмия (см. рис. 35.24). Аксоны переходят на противоположную сторону мозга сразу под околоводопроводным серым веществом, затем спускаются в переднем канатике и оканчиваются на нейронах медиальной группы в верхнем шейном отделе спинного мозга. Тектоспинальный тракт регулирует контралатеральные движения головы в ответ на зрительные, слуховые и соматические стимулы.

39.3.3. Моноаминергические пути

Наряду с латеральной и медиальной системами, из ствола в спинной мозг идут пути, организованные менее специфично. Это несколько нисходящих путей, в синапсах которых нейромедиаторами служат моноамины.

Нейроны голубого пятна и голубого субъядра в верхней части моста содержат норадреналин. Обширные проекции этих ядер распространяются к спинному мозгу через боковые канатики, оканчиваясь на интернейронах и мотонейронах. Преобладающее действие этого пути — торможение.

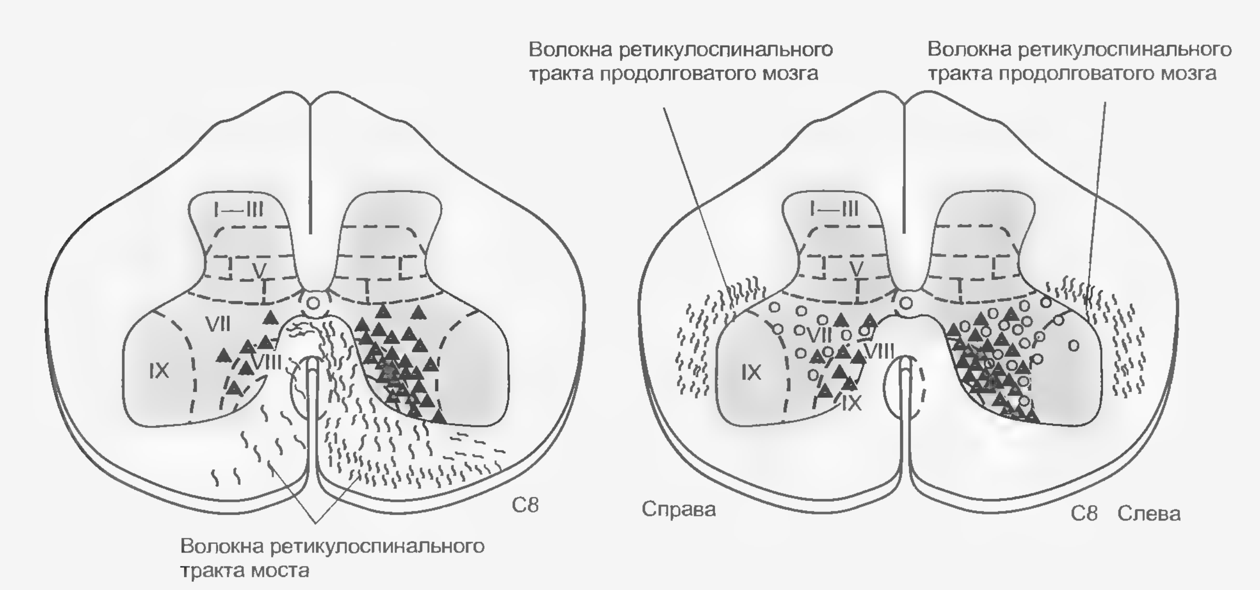


Рис. 39.8. Ретикулоспинальные тракты. (а) Путь и окончания ретикулоспинального тракта моста. (*б*) Путь и окончания ретикулоспинального тракта продолговатого мозга; показаны также окончания ретикулоспинального тракта моста (Brodal A. *Neurological anatomy*, ed. 3. New York, 1981, Oxford University Press)

Ядра шва в продолговатом мозге посылают в спинной мозг аксоны, многие из которых содержат серотонин. На интернейронах заднего рога этот путь образует тормозные синапсы, а на мотонейронах – возбуждающие. Считается, что проекции заднего рога, по-видимому, угнетают передачу ноцицептивных сигналов, а от переднего рога поступают влияния, усиливающие двигательную активность.

В целом, моноаминергические пути модулируют реактивность нейронных цепей спинного мозга, в том числе рефлекторных дуг. Таким образом, они вызывают широко распространенные изменения возбудимости нейронов, а не конкретные движения или специфичные сдвиги поведения.

Частая причина двигательных нарушений, наблюдаемых в клинике, — перерыв кортико-спинального тракта на этапе перехода через внутреннюю капсулу; это так называемые капсулярные инсульты. Соответствующее расстройство часто называют **синдромом пирамидного тракта**, или **болезнью верхнего мотонейрона**. Для заболевания характерны: 1) повышенные фазические и тонические рефлексы на растяжение (спастичность); 2) слабость мышц, обычно дистальных, в частности, пальцевых; 3) появление патологических рефлексов, в том числе **рефлекс Бабинского** (разгибание большого пальца и разведение остальных пальцев стопы в ответ на поглаживание подошвы); 4) ослабление поверхностных рефлексов, таких как брюшной и кремастерный. Однако если нарушена проводимость только кортико-спинального тракта (например, поражение пирамиды продолговатого мозга), большинство признаков отсутствует. В таком случае наиболее явные признаки — это слабость дистальных мышц, особенно пальцевых, и рефлекс Бабинского. Спастичность не наблюдается, мышечный тонус ослаблен. Очевидно, спастичность зависит от нарушенных функций кортико-спинального тракта и других путей, в частности ретикулоспинальных трактов.

Признаки поражения путей медиальной системы существенно отличаются от вызванных перерывом кортико-спинального тракта. Главный дефект при поражении медиальной системы — это начальное ослабление тонуса позных мышц и утеря рефлексов выправления позы. К долгосрочным относятся нарушения локомоции и частые падения. Однако совершенно не страдают тонкие движения мышц кистей рук.

39.4. УЧАСТИЕ СТВОЛА МОЗГА В УПРАВЛЕНИИ ПОЗОЙ И ДВИЖЕНИЯМИ

Важная роль в управлении движениями принадлежит путям от ствола мозга, о чем свидетельствует гипертонус разгибателей и усиление фазических рефлексов на растяжение у децеребрированных животных (см. гл. 38). Идентифицированы стволовые системы, влияющие на позу, локомоцию, движения глаз.

39.4.1. Позные рефлексы

При движениях головы или сгибании шеи включается ряд рефлекторных механизмов. Существуют три типа позных рефлексов: вестибулярные, тонические шейные и выправления позы (righting reflexes). В них участвуют сенсорные рецепторы вестибулярного аппарата, возбуждаемые движениями головы, и шейные рецепторы растяжения.

Первый тип позных рефлексов – **вестибулярные**. При вращении головы активируются сенсорные рецепторы полукружных каналов (см. гл. 36). Сенсорный вход от вестибулярных ядер вызывает не только движения глаз, но и приспособительные изменения позы, которые опосредуются командами в спинной мозг через латеральный и медиальный вестибулоспинальные тракты, а также через ретикулоспинальные тракты. Латеральный вестибулоспинальный тракт активирует разгибательные мышцы, поддерживающие позу. Если, например, голова поворачивается налево, поддержание позы усиливается на левой стороне. Этим предотвращается падение человека в левую сторону. При утере лабиринтной функции левого уха человек часто падает налево. Постоянное патологическое раздражение левого лабиринта, наоборот, приводит к падению направо. Медиальный вестибулоспинальный тракт отвечает за сокращения шейных мышц, противодействующие индуцированным движениям (**вестибулоколликулярный рефлекс**).

Наклон головы сопровождается линейным ускорением, активирующим отолитовые органы вестибулярного аппарата. В результате возникают движения глаз и корректируется поза. При отклонении туловища и головы вперед (без сгибания шеи, т.е. без активации тонических шейных рефлексов) четвероногое животное (например, кошка) выпрямляет передние конечности и сгибает задние. Вестибулярные рефлексы нацелены на восстановление исходного положения тела. Когда туловище и голова отклоняются назад (без сгибания шеи), сгибаются передние конечности, а задние разгибаются. Отолитовые органы участвуют также в **вестибулярной реакции позиционирования**: если животное (кошка) падает, стимуляция утрикулуса обеспечивает выпрямление передних конечностей, подготавливающее к приземлению.

Второй тип позных рефлексов – **тонические шейные рефлексы**. Они активируются мышечными веретенами шейных мышц. В этих мышцах больше мышечных веретен, чем в любых других. При сгибании шеи (без наклона головы) мышечные веретена запускают тонический шейный рефлекс без вмешательства вестибулярной системы. При ее выпрямлении (вытягивании головы вперед) передние конечности выпрямляются, а задние сгибаются (рис. 39.9). При сгибании шеи эффект обратный. Обратите внимание, что эти эффекты противоположны тем, которые обеспечиваются вести-

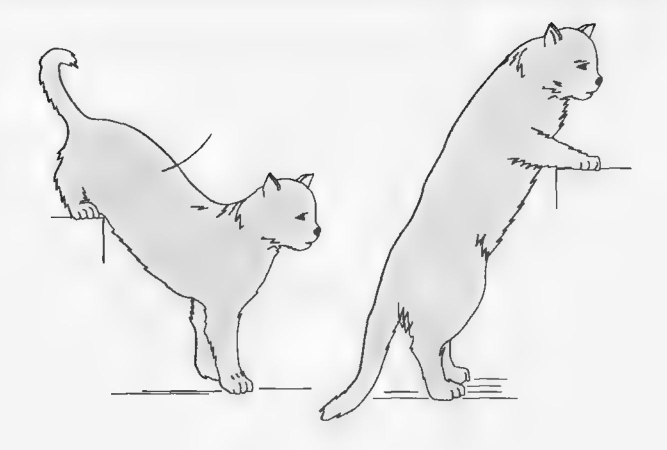


Рис. 39.9. Влияние тонических шейных рефлексов на положение конечностей кошки. Голова сохраняет свое нормальное положение, что позволяет избежать вестибулярной стимуляции. Дорсальное отклонение шеи сопровождается разгибанием передних конечностей и сгибанием задних. Наоборот, при вентральном отклонении шеи передние конечности сгибаются, а задние разгибаются (Roberts T.D.M. *Neurophysiology of postural mechanisms*. London, 1979, Butterworth)

булярной системой. Кроме того, при наклоне шеи влево усиливается сокращение мышц-сгибателей левых конечностей, а сгибатели правых расслабляются.

Третий тип позных рефлексов — **рефлексы выправления позы**. Они позволяют нормализовать положения головы и туловища при их изменениях. Эти рефлексы активируются вестибулярным аппаратом, рецепторами растяжения шейных мышц, механорецепторами стенки тела.

39.4.2. Локомоция

Определенные нейронные цепи спинного мозга являются генераторами локомоторного цикла (локомоторной программы). Таких генераторов несколько, по одному для каждой конечности. Благодаря их независимости каждая конечность совершает самостоятельные движения. Вместе с тем, все генераторы локомоции взаимосвязаны, поэтому движения координируются. Генератор локомоторного цикла — это пример биологического осциллятора, генератора ритмической активности. Подобные осцилляторы обеспечивают такие виды ритмической активности, как чесание, жевание, дыхание.

Генераторы локомоторного цикла в нормальной ситуации активируются нисходящими командами от головного мозга. Инициатором локомоции считается **локомоторный центр среднего мозга**. Произвольная активность, возникающая в коре мозга, запускает ее путем влияния кортикобульбарных путей на локомоторный центр среднего мозга. Команды переключаются в понтомедуллярной ретикулярной формации через ретикулоспинальные тракты. На локомоцию влияет также афферентная активность, благодаря которой движения приспосабливаются к изменениям местности. Во время бега характеристики опоры конечностей быстро изменяются, и генератор локомоторных команд должен к ним адаптироваться.

Важное требование к локомоторному циклу — адекватное поддержание позы. Обычно это функция позных мышц в ответ на сигналы от ретикулоспинального тракта. При разрыве спинного мозга сразу возникает спинальный шок и поза более не сохраняется. У людей локомоция не восстанавливается даже после окончания спинального шока. У животных с перерезанным спинным мозгом частичная локомоция возможна, особенно при стимуляции поддерживающих позу афферентных аксонов или фармакологическом активировании интернейронов спинного мозга.

39.4.3. Регуляция положения глаз

Положение глаз регулируется несколькими нейронными системами. **Содружественные движения глаз** (ассоциированные, или сочетанные, движения обоих глаз в одном направлении и на одинаковое расстояние) происходят благодаря вестибулоокулярным рефлексам, а также в результате оптокинетического нистагма, саккад и прослеживающих (плавных) движений. Кроме того, под управлением специализированной системы может происходить конвергенция или дивергенция глаз.

Вестибулоокулярный рефлекс

Благодаря этому рефлексу сохраняется стабильное изображение на сетчатке во время быстрых вращательных движений головы. Одновременно с движением головы происходит рефлекторное смещение глаз в противоположном направлении на нужное расстояние.

Оптокинетический рефлекс

Это еще один механизм, посредством которого нервная система компенсирует движения головы и стабилизирует изображение зрительного объекта на сетчатке. При медленном движении головы зрительная система создаст непрерывный сенсорный вход для рефлекса, удерживающего изображение на сетчатке. В лабораторных условиях для активации оптокинетической системы испытуемому показывают вращающийся цилиндр с вертикальным полосатым узором. Более привычный пример — наблюдение за телеграфными столбами из движущейся машины.

Следящие движения глаз

В отличие от вестибулоокулярного и оптокинетического рефлексов, позволяющих непрерывно с участием движений головы фиксировать взглядом зрительный объект, система плавного прослеживания обеспечивает фиксацию перемещающейся зрительной мишени, когда голова остается неподвижной. При этом прослеживаются только двигающиеся стимулы; это не может происходить по команде.

Система саккад

Саккада — стереотипное скачкообразное движение глаз, в результате которого изображение зрительного объекта попадает на центральную ямку сетчатки. Сак-

кады могут быть произвольными либо составляют часть автоматических рефлексов. Их скорость слишком велика для переработки зрительной информации, поэтому во время таких движений отсутствует зрительная обратная связь. После начального смещения глаз с большой угловой амплитудой их положение корректируется микросаккадами.

Система конвергентных и дивергентных движений глаз

Глаза совершают конвергентное движение при переводе взгляда с отдаленного предмета на близкий либо при фиксировании взглядом постепенно приближающегося объекта. И наоборот, дивергентное движение глаз позволяет четко видеть дальний объект после рассматривания близкого предмета, а также фиксировать взглядом удаляющийся объект. Процессы сокращения зрачка и аккомодации хрусталика при рассматривании близкого объекта описаны в гл. 35.

Нейронные цепи вестибулоокулярного рефлекса

На рис. 39.10 представлена схема нейронных путей вестибулоокулярного рефлекса. Рефлекс запускается при угловом ускорении головы; сенсорные рецепторы находятся в полукружных каналах (см. гл. 36). Допустим, голова поворачивается налево. В результате эндолимфа смещает купулы в горизонтальных каналах и частота импульсов возрастает в вестибулярных афферентных нервах левого горизонтального канала, а в афферентах правого канала — снижается. Афферентные нервы проецируются к медиальному и к верхнему вестибулярным ядрам; усиление активности нейронов вестибулярных ядер левой стороны сопровождается активацией восходящих путей. Эти пути направляют сигналы, во-первых, к левому ядру глазодвигательного нерва (через медиальный продольный пучок), возбуждая мотонейроны медиальной прямой мышцы глаза, а во-вторых, к правому ядру отводящего нерва, возбуждая мотонейроны латеральной прямой мышцы. Ослабление активности в вестибулярных ядрах правой стороны действует противоположным образом на мотонейроны правой медиальной и левой латеральной прямых мышц глаза. Реципрокная иннервация осуществляется и в восходящих вестибулярных путях, обеспечивая торможение мотонейронов мышц-антагонистов.

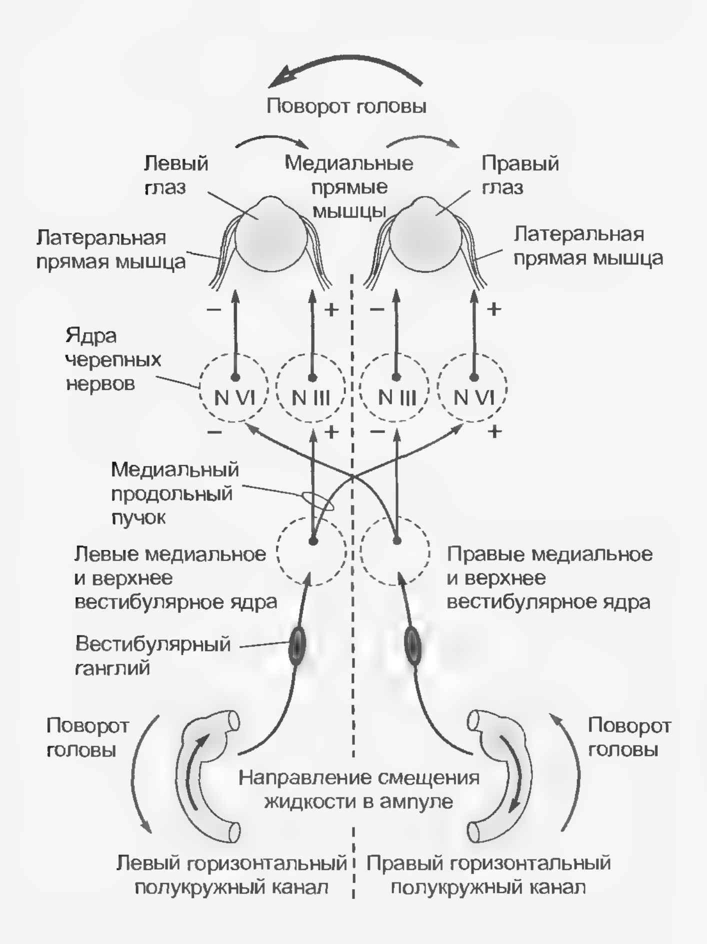


Рис. 39.10. Нейронная сеть вестибулоокулярного рефлекса. Глаза, пути ствола мозга и горизонтальные полукружные каналы представлены как вид сверху. Стрелками показан поворот головы влево и относительное смещение эндолимфы вправо

По мере поворачивания головы положение глаз достигает предела. Тогда глаза совершают саккаду в направлении поворота головы, снова фиксируют зрительную мишень и смещаются в направлении, противоположном движению головы. Саккады настолько быстрые, что зрительные изображения сливаются и передача информации практически не прерывается.

Чередование медленных и быстрых движений глаз, связанное с поворотом головы, называется **вестибулярным нистагмом**. При такой обычной вестибулярной стимуляции процесс соответствует физиологической норме. Однако вестибулярный нистагм может возникать и в результате заболеваний, сопровождающихся ослаблением или усилением вестибулярных афферентных разрядов. В подобных случаях при движениях глаз человеку кажется, что поле зрения вращается, он чувствует головокружение.

Вестибулярные сигналы инициируют еще один рефлекс, изменяющий положение глаз. Это **рефлекс обратного движения глаз**, «отката». При наклоне головы активация отолитовых органов приводит к вращению глаз в противоположном направлении, чтобы удержать изображение на сетчатке на одной плоскости с горизонтом.

При раздражении лабиринта одного уха (например, при **болезни Меньера)** либо нарушении функции лабиринта вследствие его заболевания или травмы головы нарушается баланс между сигналами, поступающими в пути вестибулоокулярного рефлекса с правой и с левой сторон. Тогда может появиться вестибулярный нистагм. Допустим, раздражение лабиринта левого уха приводит к усилению импульсного разряда в афферентах левого горизонтального полукружного канала. Возникает сигнал, аналогичный нормальному сигналу при вращении головы влево; эндолимфа смещается к утрикулусу, вызывая нистагм с медленным движением глаз направо и последующим быстрым «перескоком» взгляда налево. Его направление принято определять по быстрой

фазе, значит, здесь речь идет о «левостороннем нистагме». При разрушении (утере функции) лабиринта правого уха эффект будет таким же, как при раздражении левого лабиринта.

Клиническое тестирование функции лабиринтов обычно проводится вращением больного в **кресле Барани** (при этом активируются лабиринты обоих ушей) либо промыванием наружного слухового прохода одного уха холодной или теплой водой -- калорический тест. Во время вращения в кресле Барани у человека возникает нистагм. Его быстрая фаза направлена в ту же сторону, что и вращение. При остановке наблюдается нистагм в противоположную сторону (поствращательный нистагм); если при этом человек пытается встать, у него кружится голова и он может упасть.

Калорический тест информативнее, поскольку позволяет различать нарушения функции правого и левого лабиринта. Голову сидящего испытуемого отклоняют назад приблизительно на 60°, чтобы горизонтальные каналы занимали строго вертикальное положение. Если в левое ухо влить теплую воду, уровень эндолимфы в левом полукружном канале поднимется из-за уменьшения ее плотности. В результате реснички на волосковых клетках левого ампулярного гребешка сгибаются к утрикулусу, импульсный разряд афферентов этих клеток усиливается и возникает нистагм с быстрой фазой влево. Человек воспринимает это как смещение окружающих предметов вправо и может упасть на правую сторону. Когда в левое ухо вливают холодную воду, наблюдается противоположный эффект. Итак, при вливании в ухо **теплой воды** нистагм направлен **туда**, где находится источник **термического воздействия**, а при охлаждении уха – в противоположную сторону.

39.4.4. Нервные центры движений глаз

Смещениями взгляда управляют не только вестибулярные ядра ствола мозга, но и стволовые центры горизонтальных и вертикальных движений глаз. **Центр горизонтальных движений глаз** состоит из нейронов ретикулярной формации (парамедианной ретикулярной формации моста) поблизости от ядра отводящего нерва. **Центр вертикальных движений глаз** находится в ретикулярной формации среднего мозга.

Центр горизонтальных движений глаз будет рассмотрен более подробно ввиду того, что его деятельность и соответствующие нейронные сети изучены лучше. Он управляет как саккадическими, так и плавными следящими движениями.

На рис. 39.11 представлена схема нейронной сети, посредством которой центр горизонтальных движений обеспечивает согласованные движения глаз; рис. 39.12 демонстрирует активность некоторых типов нейронов

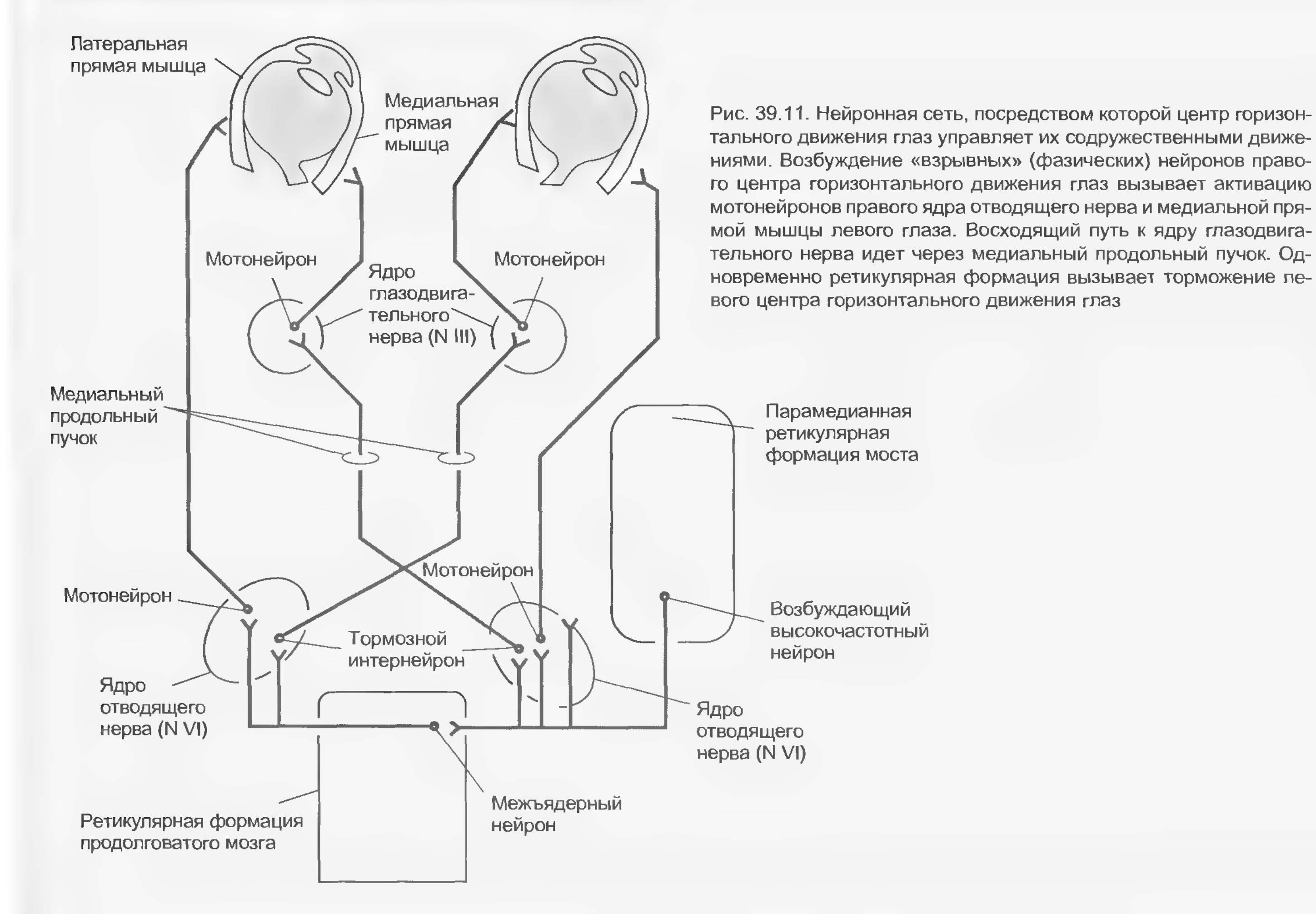


Рис. 39.11. Нейронная сеть, посредством которой центр горизонтального движения глаз управляет их содружественными движениями. Возбуждение «взрывных» (фазических) нейронов правого центра горизонтального движения глаз вызывает активацию мотонейронов правого ядра отводящего нерва и медиальной прямой мышцы левого глаза. Восходящий путь к ядру глазодвигательного нерва идет через медиальный продольный пучок. Одновременно ретикулярная формация вызывает торможение левого центра горизонтального движения глаз

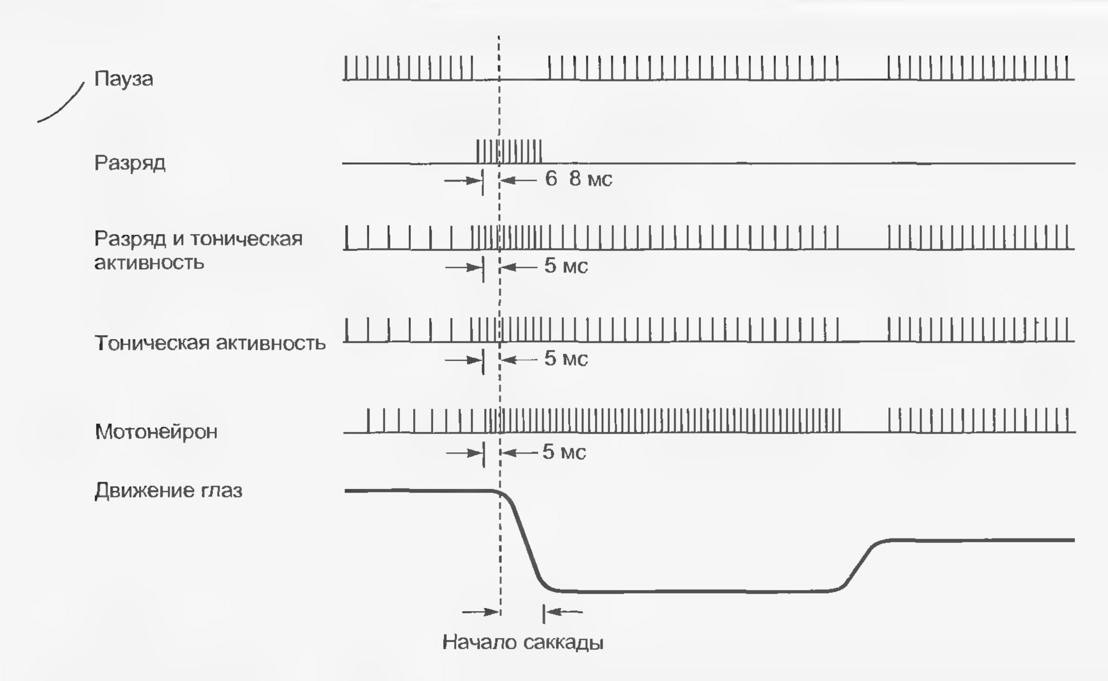


Рис. 39.12. Типы нейронов, участвующие в управлении содружественными движениями глаз центром горизонтального взора: паузные, взрывные (фазические), взрывные тонические и тонические, а также мотонейроны

этой сети. Правый центр горизонтальных движений имеет возбуждающие связи на ипсилатеральной стороне с мотонейронами ядра отводящего нерва и медиальной прямой мышцы, а также на контралатеральной стороне с мотонейронами ядра глазодвигательного нерва. Кроме того, он образует через ретикулярную формацию тормозные связи с левым центром горизонтальных движений глаз.

Мотонейроны правого и левого центров горизонтальных движений глаз, генерирующие разряды по типу «вспышки» импульсов (этот тип биоэлектрической активности нейронов называется «взрывной» от термина «burst», а сами нейроны — нейронами со взрывным типом биоэлектрической активности или просто взрывными), могут инициировать саккадические движения глаз (см. рис. 39.12). При этом «паузные» тормозные интернейроны дорсального ядра шва останавливают разряд взрывных мотонейронов центра противоположной стороны. Активация взрывных мотонейронов и тормозные влияния паузных интернейронов запускаются внешними командами, в частности, от глазодвигательного фронтального поля контралатеральной премоторной области коры или верхних бугорков четверохолмия (см. гл. 40). В состав центра горизонтальных движений глаз входят и тонические нейроны. Их разряду биоэлектрической активности соответствуют плавные следящие движения глаз. По-видимому, взрывным разрядом инициируется движение глаз, а последующая тоническая активность удерживает их новое положение. Ее источником может быть интегральная нейронная сеть препозитного ядра подъязычного нерва, которое находится недалеко от средней линии чуть ростральнее подъязычного. Участвующие в саккадах мотонейроны глазных мышц генерируют активность с начальным взрывом и последующим тоническим компонентом (фазическо-тоническую активность), инициируя движение глаз, а затем сохраняя их положение.

При поражениях стволового центра горизонтальных движений глаз наблюдается тоническое (постоянное) отклонение взгляда в сторону, противоположную нарушению. Такой дефект отчасти обусловлен параличом латеральной прямой мышцы ипсилатерального глаза, а также отсутствием влияний, компенсирующих тоническую активность контралатерального центра горизонтальных движений глаз. При одновременном поражении ипсилатерального кортикоспинального тракта наблюдается паралич конечностей на противоположной стороне.

Роль мозжечка и коры мозга в управлении движениями глаз рассматривается в гл. 40.

Верхнее двухолмие

Нейроны глубоких слоев верхнего бугорка четверохолмия могут запускать содружественные движения глаз (саккады), когда необходимо отслеживать новый объект либо угрожающие зрительные, слуховые, соматосенсорные стимулы. Верхний бугорок посылает импульсы к центрам горизонтальных и вертикальных движений глаз, обеспечивая содружественные перемещения взгляда.

Резюме

1. Мотонейроны спинного мозга организованы топографически. Мотонейроны боковой части переднего рога снабжают своими аксонами мышцы конечностей, а средней части переднего рога – осевые мышцы. Интернейроны латеральной и медиальной групп образуют синапсы на мотоней-

ронах соответственно боковой и средней частей переднего рога.

2. Нисходящие пути подразделяются: 1) на латеральную систему, аксоны которой оканчиваются на мотонейронах мышц конечностей и интернейронах латеральной группы; 2) медиальную систему с синапсами на интернейронах медиальной группы.

3. В состав латеральной системы входят латеральный кортико-спинальный тракт и часть кортико-бульбарного тракта. Эти пути оказывают влияние на контралатеральные мотонейроны, иннервирующие мышцы конечностей, особенно пальцев, а также мышцы нижней части лица и языка.

4. Медиальная система включает в себя вентральный кортико-спинальный, латеральный и медиальный вестибулоспинальные тракты, ретикулоспинальные тракты моста и продолговатого мозга, а также тектоспинальный тракт. Эти пути контролируют позу и, кроме того, обеспечивают движения конечностей, в том числе пальцев.

5. Нисходящие моноаминергические пути регулируют общий уровень возбудимости нисходящих путей и рефлекторных цепей спинного мозга.

6. Пути от ствола мозга влияют на позу, локомоцию и движения глаз. К позным рефлексам относятся несколько видов вестибулярных (рефлекторная активация мотонейронов мышц-разгибателей при движениях головы, вестибулоколликулярные рефлексы, вестибулярная реакция позиционирования, рефлекс обратного движения глаз), тонические шейные и рефлексы выправления позы.

7. Локомоция запускается командами, которые переключаются в локомоторном центре среднего мозга. Однако организацию локомоторной активности осуществляют центральные генераторы локомоторного цикла — нейронные цепи спинного мозга, получающие афферентный вход.

8. Содружественные движения глаз обеспечиваются несколькими разными системами управления (вестибулоокулярный и оптокинетический рефлексы, система плавного слежения и саккадическая система). Конвергентными и дивергентными движениями глаз управляет специализированная система.

9. К центрам ствола мозга, контролирующим движения глаз, относятся вестибулярные ядра, центры горизонтальных и вертикальных движений глаз, а также верхнее двухолмие.

Вопросы для повторения

1. Нисходящие пути управления движениями подразделяются на латеральную и медиальную системы. В чем основные отличия между ними?

2. К каким последствиям приводит у человека разрыв кортико-спинальных и кортико-бульбарных трактов (и соответствующих нисходящих путей)?

3. Каким образом происходит управление локомоцией?

4. Какую реакцию следует ожидать у здорового человека при калорическом тесте с промыванием холодной водой левого наружного слухового прохода?

5. У больного с инсультом отсутствует согласованное движение глаз влево и наблюдается спастический паралич правых верхней и нижней конечностей. Повреждением на каком уровне можно объяснить эти нарушения?



ГЛАВА

УПРАВЛЕНИЕ ДВИЖЕНИЯМИ: РОЛЬ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ, МОЗЖЕЧКА И БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

В гл. 38 рассматривались рефлекторные движения — простые стереотипные реакции на специфичные стимулы. В этой главе внимание сосредоточено на нервных механизмах произвольных движений. Часто эти движения сложные. При повторном воспроизведении они могут варьировать. Многие из них инициируются в результате познавательных (когнитивных) процессов, а не просто в ответ на внешний стимул.

Самый важный нисходящий путь управления тонкими движениями дистальных мышц (например, мышц кисти и пальцев руки) — это латеральный кортикоспинальный тракт. В обеспечении движений лица и языка участвует часть кортико-бульбарного тракта. В активации проксимальных и осевых мышц важную роль играют многие другие пути (см. гл. 39).

Любому движению предшествует организация в головном мозге команд, которые затем направляются по нисходящим двигательным путям. Процесс состоит из ряда этапов. В результате объединения сенсорной информации в задней теменной области коры больших полушарий идентифицируется двигательная мишень (рис. 40.1). Затем информация поступает в дополнительную двигательную область и премоторную кору, где создается двигательный план. В него включаются сведения о том, какие конкретные мышцы должны сокращаться, с какой силой, в какой последовательности. План движения реализуется посредством команд, передаваемых от первичной двигательной коры по нисходящим путям. Однако их успешное выполнение зависит от обратных связей двигательной коры с соматосенсорной корой через восходящие пути (рис. 40.1, *б*) и зрительный путь. На обоих этапах (планирование движения и его выполнение) информация перерабатывается также в двух главных системах управления движениями — в мозжечке и базальных ганглиях.

Дополнительная двигательная область
Первичная двигательная область
Задняя теменная область
Премоторная область
Глазодвигательные поля лобной доли
SII
SI
а

Дополнительная двигательная область
Премоторная область
Задняя теменная область
Первичная двигательная область
SI
SII
Ствол мозга
Таламус
Движения
Спинной мозг
б

Рис. 40.1. (*а*) Двигательные области коры больших полушарий обезьяны. Двигательная кора, премоторная кора, область SII и дополнительная двигательная область обозначены разным цветом. Вторичная и дополнительная области обведены прерывистым контуром, поскольку находятся в глубине коры и не видны с поверхности (Eyzaguirre C., Fidone S. J. *Physiology of the nervous system*, ed. 2. Chicago, 1975, Mosby—Year Book). (*б*) Блок-схема последовательных этапов распространения активности в путях произвольного движения и соматосенсорной обратной связи

40.1. КОРА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ И УПРАВЛЕНИЕ ДВИЖЕНИЯМИ

40.1.1. Двигательные области коры

Как говорилось в гл. 39, карты первичных двигательных областей коры больших полушарий вначале основывались на данных экспериментов, в которых в ответ на ее электрическое раздражение регистрировались дискретные движения на противоположной (контралатеральной) стороне тела. Однако оказалось, что если повысить интенсивность стимулов, движения можно вызвать при раздражении и других областей коры. На основании этих и многих других результатов (наблюдения за нарушениями при экспериментальных повреждениях мозга у животных; регистрация электрической активности мозга; современные визуализирующие исследования мозга человека) в коре больших полушарий выявлено несколько двигательных («моторных») областей (см. рис. 40.1). Это первичная двигательная (моторная) кора прецентральной извилины, прилегающая к ней рострально премоторная область, вторичная соматосенсорная кора на крыше латеральной щели (область SII) и дополнительная двигательная область на медиальной стороне полушария. Часть премоторной области, примыкающая рострально к двигательному представительству лица, принадлежит лобным глазодвигательным полям.

Стимулы, нанесенные на поверхность **первичной двигательной коры**, приводят к дискретным движениям групп мышц на противоположной (контралатеральной) стороне. При микростимуляции (через микроэлектрод) можно наблюдать и сокращения индивидуальных мышц. Картирование с помощью микростимуляции показало, что двигательная кора — это мозаика двигательных точек, относящихся к определенным мышцам или группам мышц. Эти точки называются **корковыми эфферентными зонами** и соответствуют двигательным колонкам. Они организованы соматотопически и в совокупности составляют двигательный гомункулус (см. рис. 39.5).

Стимуляция **дополнительной двигательной области** может вызывать вокализацию либо сложные позные движения, например, медленное перемещение контралатеральной руки вперед, назад, вверх. Оно сопровождается движением головы и глаз в сторону руки. Позные движения могут быть двусторонними. При стимуляции этой области двигательной коры возможны и ритмические движения. Однако результат может иметь и обратный характер: временная остановка движения или речи. После одностороннего удаления дополнительной двигательной области наблюдаются медленные движения контралатеральных конечностей и склонность к неестественным, форсированным хватательным движениям контралатеральной кисти. При раздражении **премоторной коры** движения возникают только в случае высокой интенсивности стимулов.

Стимуляция **лобных глазодвигательных полей** одного из полушарий сопровождается содружественными саккадическими движениями глаз в противоположном направлении (см. гл. 39). Вертикальные саккады появляются только при двусторонней стимуляции лобных глазодвигательных полей. Одностороннее удаление лобного глазодвигательного поля ослабляет фиксацию взгляда на противоположной стороне; у человека глаза часто отклоняются в сторону повреждения. Исчезают саккады, связанные с воспоминаниями, но сохраняются возникшие в ответ на зрительные стимулы. При двустороннем повреждении лобных глазодвигательных полей и верхних бугорков четверохолмия прекращаются любые саккадические движения глаз.

Поражение лобной доли, например, при инсульте, может устранить содружественные движения глаз в противоположном направлении. Поскольку контралатеральное глазодвигательное поле продолжает функционировать, глаза отклоняются в сторону повреждения. Этот дефект может сочетаться с контралатеральной гемиплегией. Нарушения носят обратный характер по сравнению с возникающими при повреждении ствола мозга, когда разрушен центр горизонтальных движений глаз и прерван кортикоспинальный тракт (см. гл. 39). После повреждения центра горизонтальных движений глаз на одной стороне варолиева моста становятся невозможными содружественные движения глаз в сторону повреждения; взгляд отклоняется в направлении, ему контралатеральном. Если, кроме того, прерван кортикоспинальный тракт в основании моста, происходит контралатеральная гемиплегия.

40.1.2. Связи двигательных областей коры

Двигательные области коры получают входы из разных источников (см. рис. 40.1; рис. 40.2). Восходящие пути, переключающиеся в таламусе, приносят соматосенсорную информацию. Она может поступать прямо от него (от латерального вентрального (ЛВ) ядра) либо опосредованно через соматосенсорную корковую область SI. Из задней теменной коры к двигательным областям поступает как соматосенсорная, так и зрительная информация. Лобные глазодвигательные поля получают зрительный вход от затылочной доли (на рис. 40.1 эта связь не представлена). Кроме того, двигательные области коры снабжаются информацией через взаимосвязи с мозжечком и базальными ганглиями. Двигательные области коры также взаимосвязаны друг с другом.

Выход от двигательных областей коры в спинной мозг и ствол мозга осуществляется через несколько нисходящих путей. Это не только прямые проекции через кортико-спинальный и кортико-бульбарный тракты, но и непрямые — через красное ядро и ретикулярную формацию (соответственно, через посредство кортико-рубральных и кортико-ретикулярных воло-

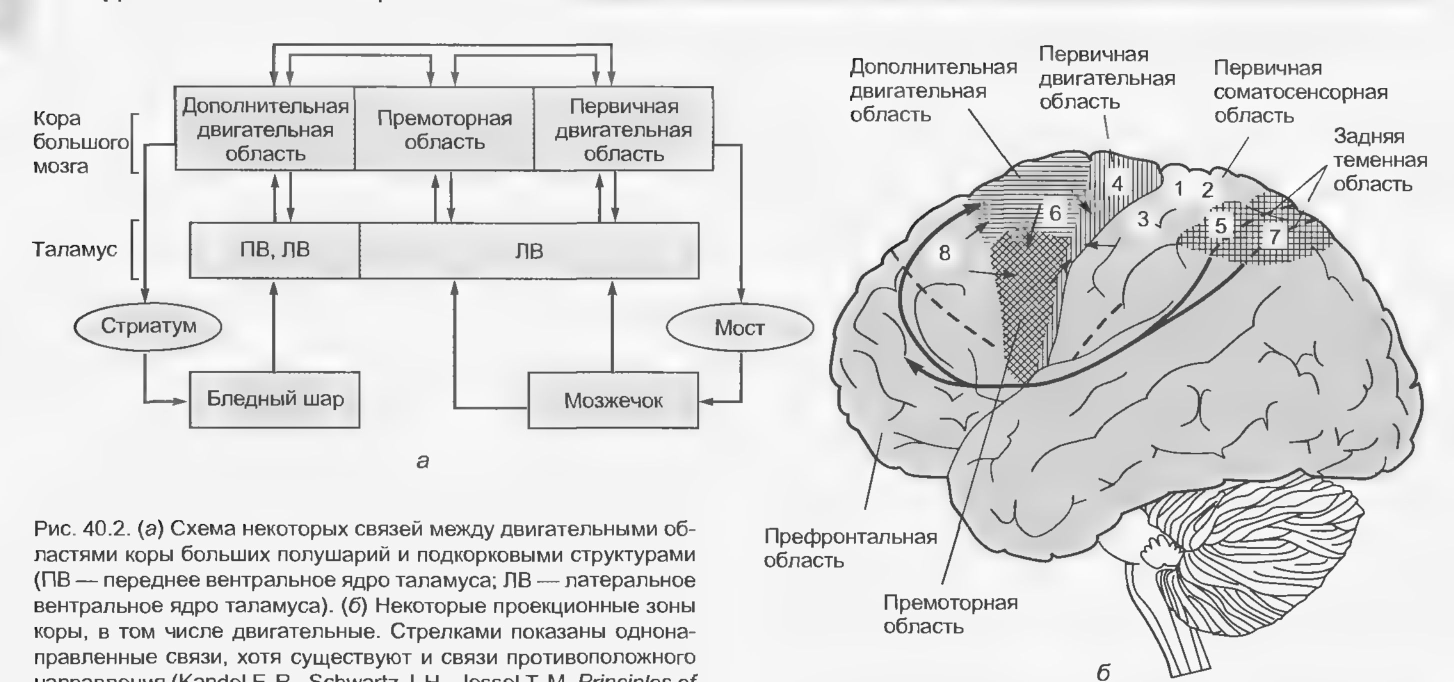


Рис. 40.2. (*а*) Схема некоторых связей между двигательными областями коры больших полушарий и подкорковыми структурами (ПВ — переднее вентральное ядро таламуса; ЛВ — латеральное вентральное ядро таламуса). (*б*) Некоторые проекционные зоны коры, в том числе двигательные. Стрелками показаны однонаправленные связи, хотя существуют и связи противоположного направления (Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessel T. M. *Principles of neural science*, ed.3. New York, 1991, Elsevier)

кон). Двигательные области коры посылают сигналы в нейронные сети мозжечка и базальных ганглиев. Лобные глазодвигательные поля дают проекции к верхнему двухолмию, а также к ретикулярной формации моста и среднего мозга.

40.1.3. Роль премоторной и дополнительной двигательной областей в формировании двигательных команд

Дополнительная двигательная область коры участвует в создании двигательных команд. Ее активность зарегистрирована на обоих этапах — планирования (подготовки) и выполнения — сложных (но не простых) движений. Деятельность этой области частично опосредуется прямыми кортико-спинальными связями и частично — переключением к первичной двигательной коре. Регистрация регионального кровотока в коре больших полушарий при осуществлении двигательных задач показывает, что метаболические процессы в головном мозге усиливаются, когда испытуемый еще только думает о движении, и далее во время самого действия. В первичной двигательной коре кровоток возрастает только во время выполнения движений. Наряду с участием в подготовке к действию, дополнительная двигательная область коры может способствовать координации позы и произвольных движений.

Премоторная кора получает свой основной вход из задней теменной области коры. Выход от нее направлен в медиальную систему нисходящих путей. Такой характер связей позволяет полагать, что эта область коры управляет осевыми мышцами. Нейроны этой области дают импульсные разряды на этапе планирования движений.

Заднюю теменную область коры часто называют **теменной ассоциативной корой**. Она получает соматосенсорную, зрительную, вестибулярную и слуховую информацию от первичных сенсорных областей. Следствие поражения задней теменной области коры у человека — нарушение речи, если повреждена левая сторона, и игнорирование (неузнавание) контралатеральных соматических и зрительных стимулов (**агнозия**), если повреждена правая. У больных с поражениями правой теменной доли затруднено распознавание трехмерных предметов и пространственных соотношений (рис. 40.3). Аналогичные дефекты могут возникать и при повреждении левой теменной доли, но тогда эти проблемы маскируются нарушениями речи.

Подготовка к произвольному движению занимает несколько сотен миллисекунд; точное время зависит от сложности задачи. Поражения премоторной, дополни-

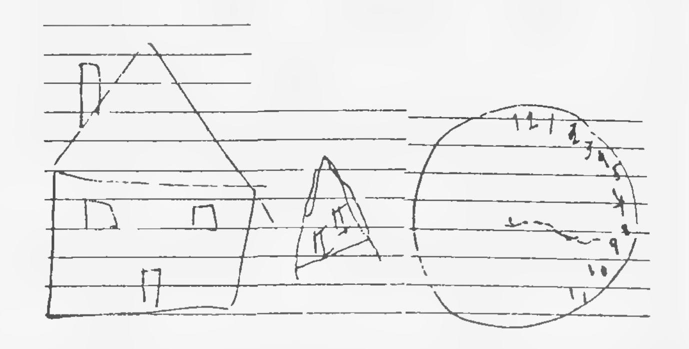


Рис. 40.3. Рисунки пациента через два дня после травмы правой теменной доли. Слева — рисунок, сделанный врачом в качестве образца. В середине — результат попытки пациента скопировать его рисунок. Справа — циферблат часов, нарисованный пациентом; все цифры смещены на правую сторону, что соответствует игнорированию левой части поля зрения (Cotman C. W., McGaugh J. L. *Behavioral neuroscience*. New York, 1980, Academic Press)

тельной двигательной и задней теменной областей могут ограничивать способность к подготовке движений. Последствия экспериментальных повреждений у животных напоминают состояние апраксии, при котором больные с поражениями лобной или теменной долей не могут совершать сложные движения, несмотря на сохранение чувствительности и простых двигательных актов.

40.1.4. Активность индивидуальных кортико-спинальных нейронов

Роль индивидуальных кортико-спинальных нейронов в управлении движениями изучалась в опытах на дрессированных обезьянах. Импульсная активность этих нейронов регистрировалась в первичной двигательной коре во время выполнения простых движений (например, сгибания кисти), которым животное было предварительно обучено (рис. 40.4). Разряд кортико-спинальных нейронов предшествовал началу движения, следовательно, эти клетки инициируют движение. Кроме того, анализ электрической активности соответствующих мышц показал, что каждый такой нейрон вызывает моносинаптическое возбуждение конкретного мотонейрона. Выявлено соотношение между разрядом кортико-спинальных нейронов и силой мышечного сокращения либо скоростью ее изменения, но не местоположением сустава.

Кортико-спинальные нейроны проксимальных мышц тормозят мотонейроны мышц-разгибателей и возбуждают мотонейроны мышц-сгибателей. Очевидно, в таком случае кортико-спинальный выход обеспечивает изменения позы, способствующие тонким движениям дистальных мышц. Другие кортико-спинальные нейроны запускают тонкие движения, посылая через возбуждающие связи сигналы к мотонейронам дистальных мышц.

Индивидуальный кортико-спинальный нейрон может давать импульсный разряд перед движением любого направления. Однако движению в предпочтительном направлении предшествует более интенсивный разряд. Все нейроны одной двигательной колонки коры обладают предпочтением к одному и тому же направлению движения. Реальное направление движения определяется командой от популяции кортико-спинальных нейронов с несколько отличающимися дирекциональными предпочтениями.

40.1.5. Сенсорная обратная связь кортико-спинальных нейронов

Как уже отмечалось, кортико-спинальные нейроны первичной двигательной коры получают сенсорную

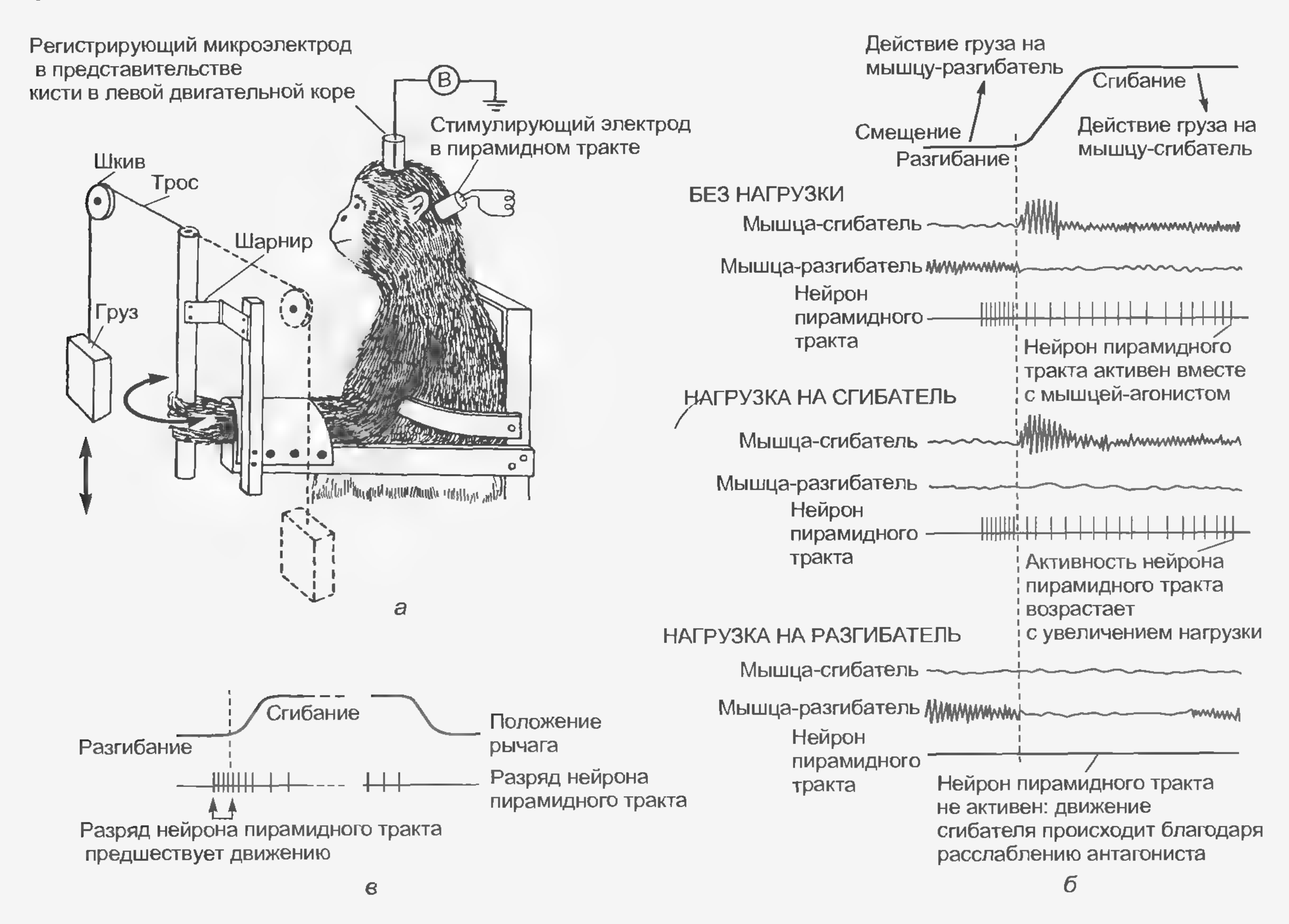


Рис. 40.4. (*а*) Экспериментальная установка для регистрации активности кортико-спинального нейрона во время движений кисти дрессированной обезьяны. (*б* и *в*) Активность нейрона до начала движения. При нагрузке на мышцу-разгибатель (*б*, нижняя запись) активность отсутствует; это показывает, что нейрон кодирует силу, а не смещение (Kandel E. R., Schwartz J. H. *Principles of neural sciences*. New York, 1981, Elsevier Science)

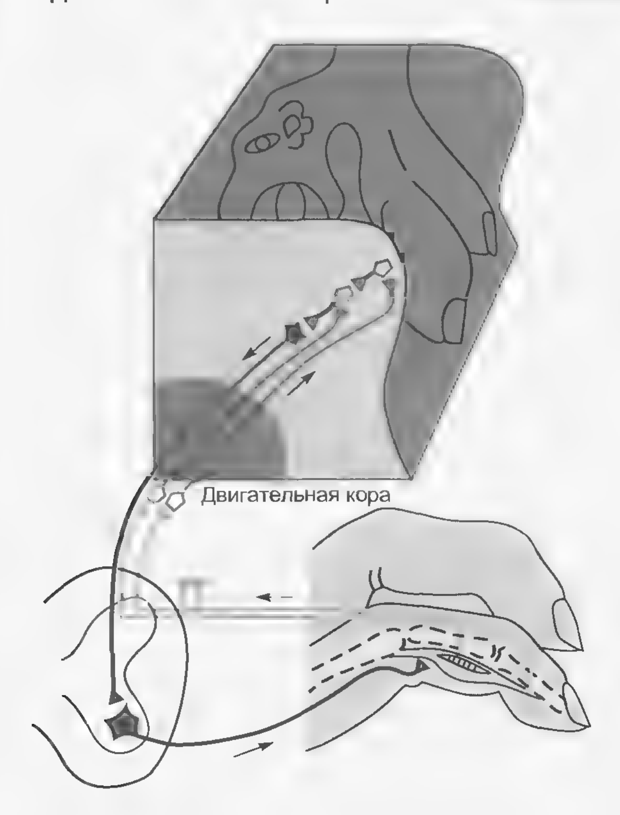


Рис. 40.5. Сенсорный вход к кортико-спинальному нейрону, вызывающему сгибание пальца руки (Anasuma H. *Physiologist*, 16:143, 1973)

информацию от таламуса, а также от сенсорных областей коры больших полушарий. Эта информация используется двигательной корой, чтобы обеспечивать адекватность вызываемых ею движений.

Рис. 40.5 поясняет влияние соматосенсорной информации на кортико-спинальные нейроны. Кожные и проприоцептивные рецепторы (мышечные веретена) посылают информацию о механическом контакте кончика пальца с поверхностью предмета и о положении сустава этого пальца; эти сигналы передаются по восходящим соматосенсорным путям, таким как заднестолбовая медиальная лемнисковая система (см. гл. 34). Кортико-спинальный нейрон вызывает возбуждение мотонейронов мышц – сгибателей пальца. Когда кончик пальца дотрагивается до предмета, кожные рецепторы его вентральной поверхности генерируют разряд, направляющийся через соматосенсорные проекции к этому нейрону. Кроме того, кортико-спинальный нейрон активируется под влиянием афферентных разрядов от мышечных веретен (эти разряды возникают вследствие сокращения мышц-сгибателей во время прикосновения пальца). Таким образом, сенсорная обратная связь от кожи и мышц приводит к облегчению активности кортико-спинальных нейронов и усиливает движение.

Еще один пример сенсорной обратной связи двигательной коры представлен на рис. 40.6. У обезьяны была хирургически произведена перерезка мозолистого тела и зрительной хиазмы. В результате зрительная информация от каждого глаза достигает только ипсилатеральной половины коры (на стороне стимула) и отсутствует передача информации между полушариями. Обезьяна должна вынуть кусочек корма из одного углубления на доске. Задача требует тонких движений пальцев и в ее осуществление вовлекаются сигналы кортико-спинального управления, возникающие на стороне мозга, противоположной задействованной руке. Когда правый глаз открыт, обезьяна способна достать корм левой рукой (рис. 40.6, *а*). Однако если он закрыт, она уже не может сделать это левой рукой (рис. 40.6, *б*), но может правой. Такая возможность существует потому, что зрительная информация, поступающая в левое полушарие от левого глаза, влияет на кортико-спинальные нейроны левой двигательной области коры, которая управляет тонкими движениями пальцев правой

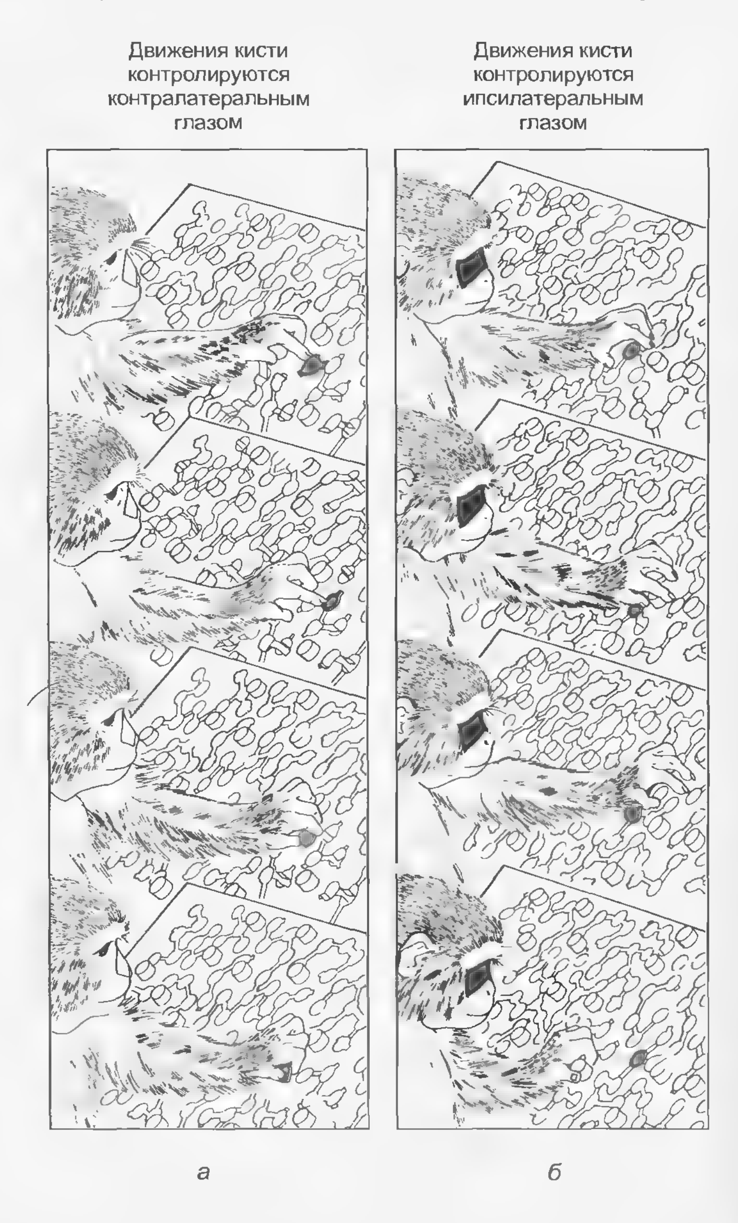


Рис. 40.6. Зарисовки движений кисти и пальцев обезьяны после полной перерезки мозолистого тела. (а) Доставая кусочек корма из углубления, обезьяна способна совершить точное хватательное движение с участием мышц кисти и пальцев. (*б*) Выполнение этой задачи левой рукой невозможно, если закрыт правый глаз (Brinkman C. *Split-brain monkeys: cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements*. Doctoral dissertation. Rotterdam, The Netherlands, 1974, Erasmus University)

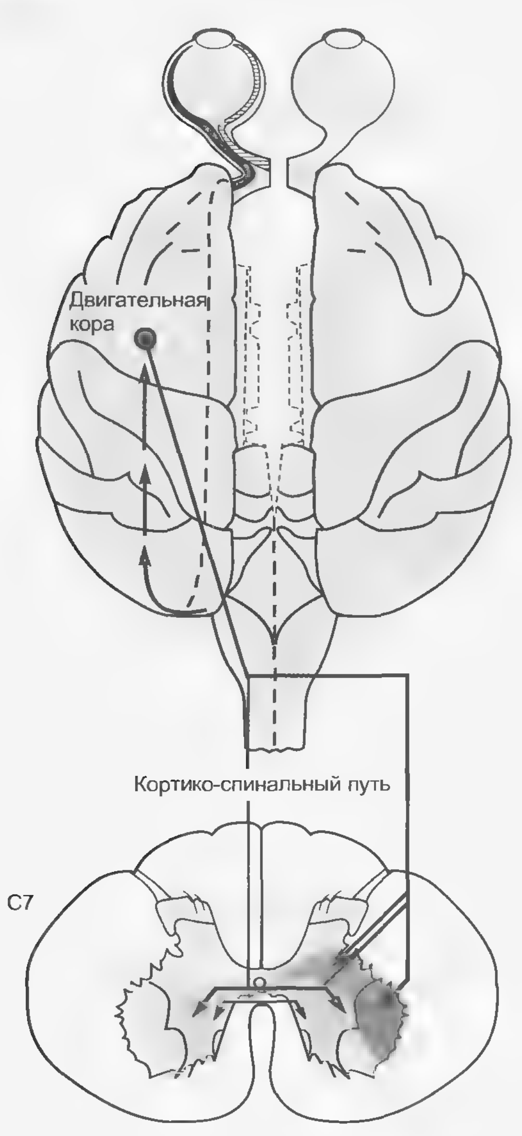


Рис. 40.7. Препарат расщепленного мозга обезьяны (после комиссуротомии, см. рис. 40.6). Показаны пути зрительной информации от левого глаза к левому полушарию, а от него — к кортико-спинальным нейронам левой стороны, управляющим движениями правой кисти (Brinkman C. *Split-brain monkeys: cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements*. Doctoral dissertation. Rotterdam, The Netherlands, 1974, Erasmus University)

руки (рис. 40.7). Путь, передающий зрительную информацию к двигательной коре, проходит через заднюю теменную область.

40.2. МОЗЖЕЧОК И УПРАВЛЕНИЕ ДВИЖЕНИЯМИ

40.2.1. Общие сведения о роли мозжечка в двигательном контроле

От мозжечка не зависят чувствительность или мышечная сила, но он регулирует движения и позу, играет ключевую роль в некоторых формах двигательного научения. Мозжечок влияет на скорость, амплитуду, силу и направление движений, поэтому при его повреждении нарушается координация движений.

Мозжечок участвует в регуляции вестибулоокулярного рефлекса и совершенствовании двигательных актов в процессе их повторного воспроизведения. Поэтому считается, что он вовлечен в приобретение двигательных навыков.

Двигательная регуляция осуществляется мозжечком помоментно, он обеспечивает соответствие движений текущим требованиям. На основании сенсорной информации от разных источников, прежде всего от проприоцептивной системы, мозжечок актуализирует программы, определяющие положение тела, длину и напряжение мышц. Он сравнивает содержание получаемых обратных сенсорных связей с поступающими от двигательных областей коры нейронными сигналами о желаемых характеристиках двигательного акта. Затем мозжечок направляет к другим отделам центральной двигательной системы сигналы, благодаря которым происходит коррекция программ.

40.2.2. Структура мозжечка

Мозжечок («маленький мозг») находится в задней черепной ямке непосредственно под затылочной долей большого мозга и связан со стволовыми структурами. Снаружи видна только кора мозжечка из трех последовательных (в рострокаудальном направлении) долей: передней, задней и клочково-узелковой (lobulus flocculonodularis) (рис. 40.8). Доли разделены главными бороздами: **первичной** и **задней латеральной**. Каждая доля включает в себя одну или несколько **долек**, состоящих из поперечных складок, называемых **листками**.

Мозжечок организован не только в рострокаудальном, но и в сагиттальном направлении. Посередине находится **червь** (vermis), названный так из-за сегментарного строения (напоминающего дождевого червя). По обе его стороны располагаются **полушария**, отделенные от него **промежуточной областью**.

Так же как большой мозг, мозжечок покрыт корой. На его срезах под корой видно белое вещество, в глубине которого находятся ядра: **зубчатое** (nucleus dentatus) -- занимает латеральное положение, **пробковидное** (nucleus emboliformis), **шаровидное** (nucleus globosus) и **ядро шатра** (nucleus fastigii).

40.2.3. Отделы мозжечка

В соответствии с их филогенетическим возрастом различают древнюю (архицеребеллум), старую (палеоцеребеллум) и новую (неоцеребеллум) части мозжечка (см. рис. 40.8). Главные афферентные входы к этим отделам поступают соответственно от вестибулярного аппарата (к **вестибулоцеребеллуму**), спинного мозга (к **спиноцеребеллуму**) и коры больших полушарий через ядра варолиева моста (к **кортикоцеребеллуму**). Вестибулоцеребеллум образован в основном клочково-

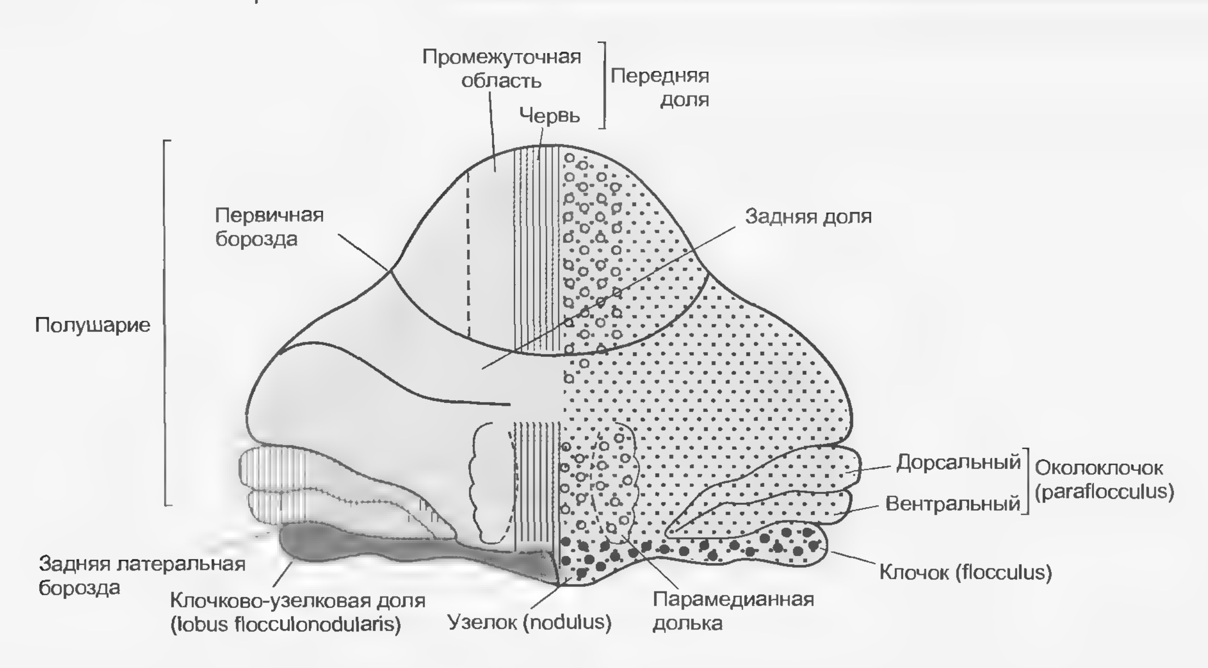


Рис. 40.8. Подразделение мозжечка на архицеребеллум, палеоцеребеллум и неоцеребеллум (соответственно: темно-серая, заштрихованная и серая области). Окончания вестибуломозжечковых путей обозначены крупными черными кружками, спиномозжечковых путей — светлыми кружками, мостомозжечковых путей — красными кружками (Brodal A. *Neurological anatomy*, ed. 3. New York, 1981, Oxford University Press)

узелковой долей, а также небольшой частью червя и промежуточной областью коры задней доли. Спиноцеребеллум содержит значительную часть червя и промежуточной области. Кортикоцеребеллум - это полушария мозжечка.

40.2.4. Афферентные пути отделов мозжечка

Вестибулоцеребеллум

К этому отделу поступают прямые проекции в виде первичных афферентных вестибулярных нервов, а также проекции второго порядка от вестибулярных ядер, главным образом от нижнего вестибулярного (см. гл. 36). Вестибулярные афференты входят через ипсилатеральную нижнюю ножку мозжечка и дают коллатерали к ядру шагра, затем направляются в клочково-узелковую долю и, частично, в заднюю долю. Вестибулоцеребеллум регулирует движения глаз, позу тела и походку.

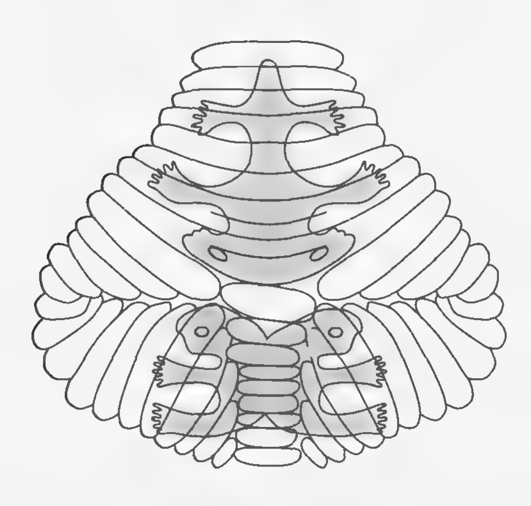


Рис. 40.9. Соматотопические карты спиноцеребеллума (Snider R The cerebellum. *Sci. Am.*, 199:4, 1958)

Спиноцеребеллум

Здесь находится несколько соматотопических карт, одна из них — в передней доле, другая — в задней (рис. 40.9). Туловище представлено в черве, а конечности — в промежуточной зоне. На обеих соматотопических картах голова ориентирована к первичной борозде, т. е. они повернуты взаимно противоположным образом. Представительства головы получают зрительную и слуховую информацию. Стимуляция коры мозжечка вызывает движения частей тела в соответствии с сенсорными картами.

Соматосенсорная информация поступает в спиноцеребеллум по восходящим путям: от нижних конечностей и туловища — по заднему и переднему спиномозжечковым трактам, а от верхних конечностей и туловища — по клиновидно-мозжечковому и ростральному спиномозжечковому трактам. Задний спиномозжечковый тракт берет начало от **ядра Кларка** в грудном отделе и верхней части поясничного отдела спинного мозга. Это ядро получает через задний канатик входы от мышечных рецепторов растяжения и кожных рецепторов. Аксоны из ядра Кларка идут в мозжечок через ипсилатеральный заднебоковой канатик и нижнюю мозжечковую ножку, давая коллатерали к пробковидному и шаровидному ядрам, прежде чем достигнуть представительство нижних конечностей и туловища в коре мозжечка.

Клиновидно-мозжечковый тракт начинается от **добавочного клиновидного ядра** в каудальной части про-

долговатого мозга чуть латеральнее основного клиновидного ядра. Нейроны добавочного (латерального) клиновидного ядра получают проприоцептивную информацию и дают через соседствующую нижнюю ножку мозжечка проекции, оканчивающиеся в представительствах передней конечности и верхней части туловища. Так же как задний спинномозжечковый тракт, клиновидно-мозжечковый посылает коллатерали к пробковидному и шаровидному ядрам. Оба тракта обеспечивают мозжечок дискретной текущей информацией о положении конечностей и деятельности мышц.

Передний и ростральный спиномозжечковые тракты организованы сложнее и дают менее дискретную информацию (по сравнению с информацией от заднего спиномозжечкового и клиновидно-мозжечкового трактов); они проецируются к обеим половинам мозжечка и контролируются нисходящими системами. Эти тракты, кроме того, обеспечивают непрямые проекции от спинного мозга к мозжечку с переключениями в ядре заднего столба и латеральном ретикулярном ядре продолговатого мозга. Спиноцеребеллум управляет движениями туловища и проксимальных мышц конечностей.

Кортикоцеребеллум

Регулирует движения дистальных мышц конечностей и участвует в подготовке движений. Сюда поступают непрямые (через ядра варолиева моста) входы от обширных областей коры больших полушарий, в том числе от участков лобной, теменной и височной долей. Ядра варолиева моста, в свою очередь, получают связи от спинного мозга и ствола. Мосто-мозжечковый (понтоцеребеллярный) тракт начинается от ядер моста, переходит в другое полушарие и входит в мозжечок через его среднюю ножку. Он дает коллатерали к зубчатому ядру и оканчивается в коре мозжечка.

40.2.5. Нижняя олива

Нижняя олива — крупное ядро в ростральной части продолговатого мозга. Оно получает входы по нескольким путям от вестибулярной системы, спинного

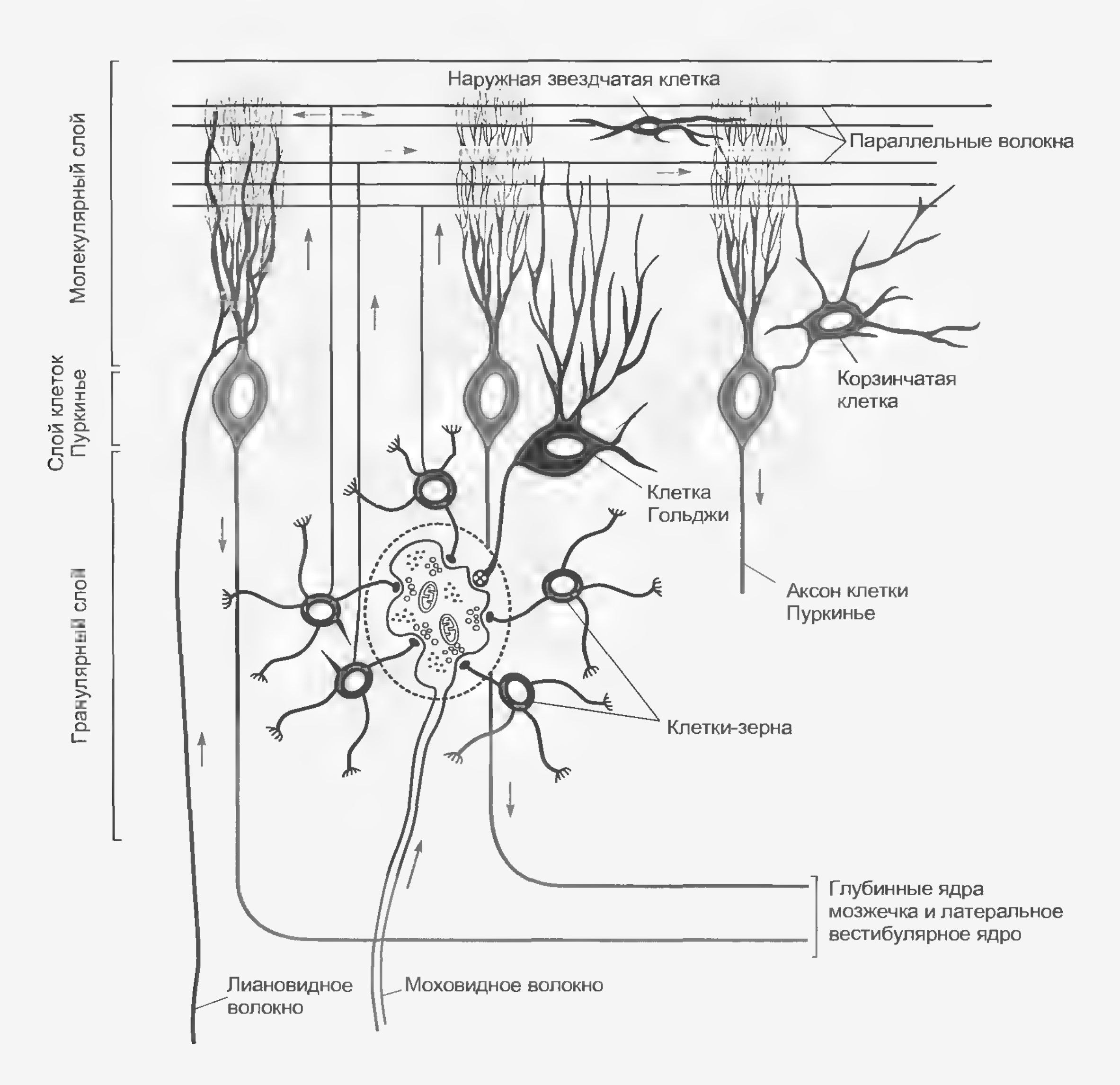


Рис. 40.10. Схема среза коры мозжечка вдоль длинной оси листка (Carpenter M.B. Human anatomy, ed. 7. Baltimore, 1976, Williams and Wilkins. На основе Gray E. G. J. Anat., 95:345, 1961; Eccles J.C. et al. *The cerebellum as a neurorial machine*. New York, 1967, Springer—Verlag)

мозга и коры больших полушарий. Нейроны нижней оливы дают начало оливомозжечковому тракту, который пересекает среднюю линию мозга и входит в мозжечок через контралатеральную нижнюю ножку. Аксоны этого тракта распределены по всем отделам мозжечка и посылают коллатерали к его глубинным ядрам и коре. Дистальные участки этих аксонов представляют собой особый тип афферентных волокон мозжечка, так называемые **лиановидные** (лазящие) **волокна**. Все остальные афферентные пути оканчиваются в его коре **моховидными** (мшистыми) **волокнами** (рис. 40.10).

40.2.6. Кора мозжечка

Строение коры мозжечка

Организацию коры мозжечка принято рассматривать относительно **клеток Пуркинье**, образующих из него выход. Тела этих клеток составляют средний из трех слоев коры мозжечка. Два других слоя — гранулярный (зернистый) и молекулярный (см. рис. 40.10).

Гранулярный слой примыкает к белому веществу и содержит большое количество интернейронов (в том числе **клетки Гольджи** и **клетки-зерна**) — около половины всех нейронов мозга. Моховидные волокна образуют в коре мозжечка возбуждающие синаптические окончания на дендритах клеток-зерен (гранулярных клеток). На каждой гранулярной клетке конвергируют многие подобные волокна. Синаптические окончания собираются в так называемые мозжечковые гломерулы (клубочки). Они получают тормозные проекции от клеток Гольджи.

Аксоны гранулярных клеток поднимаются через слой клеток Пуркинье к молекулярному слою, где каждый из них разделяется на два **параллельные волокна**. Последние проходят вдоль длинной оси листка и оканчиваются возбуждающими синапсами на дендритах клеток Пуркинье и Гольджи, а также на интернейронах молекулярного слоя — звездчатых и корзинчатых клетках. Каждое параллельное волокно образует синаптические контакты примерно с 50 клетками Пуркинье, а каждая клетка Пуркинье получает связи примерно от 200 000 параллельных волокон.

Звездчатые и корзинчатые клетки молекулярного слоя — это тормозные интернейроны с окончаниями на клетках Пуркинье. Синапсы звездчатых клеток находятся на их дендритах, а корзинчатых клеток — на соме. Проекции корзинчатых нейронов к клеткам Пуркинье ориентированы под прямым углом к длинной оси листков мозжечка. Эти аксоны называются **поперечными волокнами** (рис. 40.11).

Активность клеток Пуркинье в коре мозжечка

Как уже упоминалось, клетки Пуркинье обеспечивают выход из коры мозжечка. На их дендритах находится множество возбуждающих синапсов от параллельных

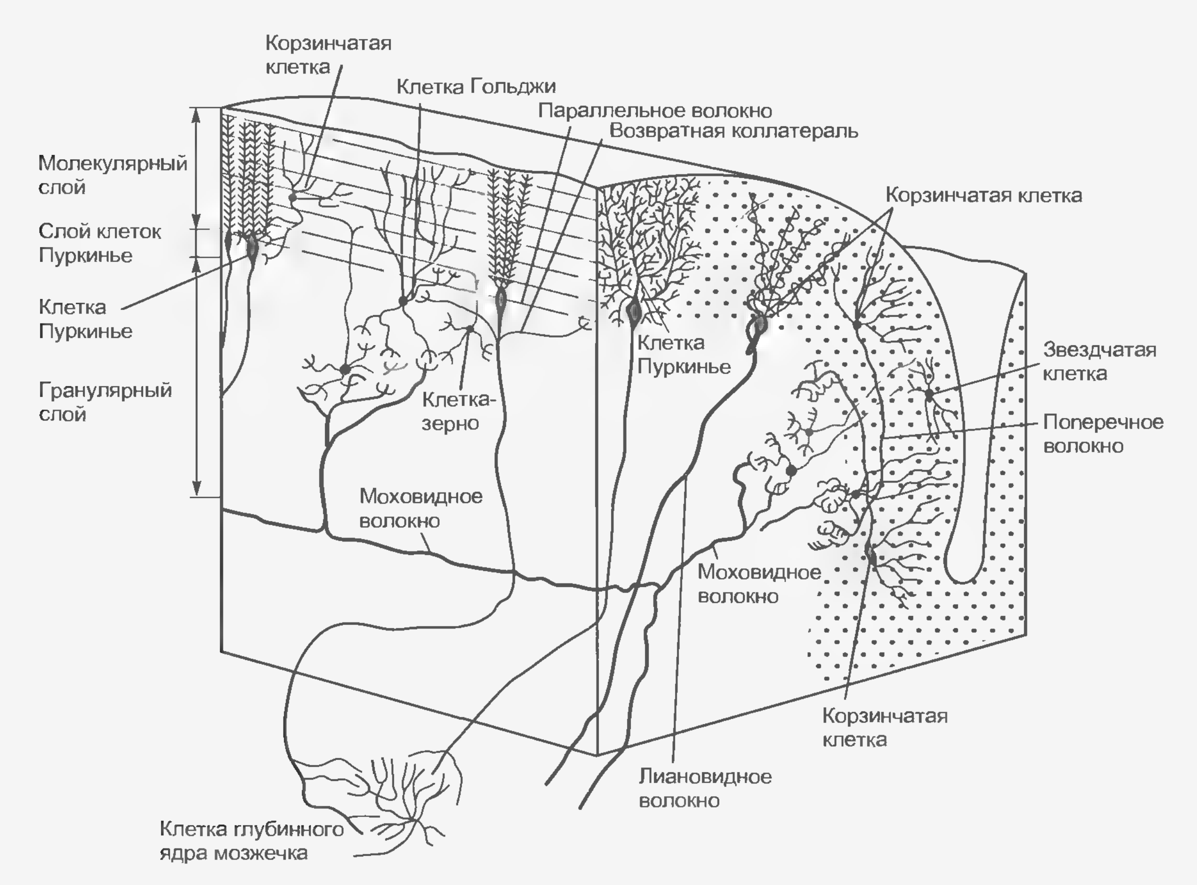


Рис. 40.11. Схема трехмерной структуры коры мозжечка. Направление левой плоскости разреза совпадает с длинной осью листка; правая плоскость среза направлена под прямым углом к длинной оси (Fox C.A. The structure of the cerebellar cortex. In: Crosby E.C., Humphrey T.H., Lauer E.W., editors. *Correlative anatomy of the nervous system*. New York, 1962, Macmillan)

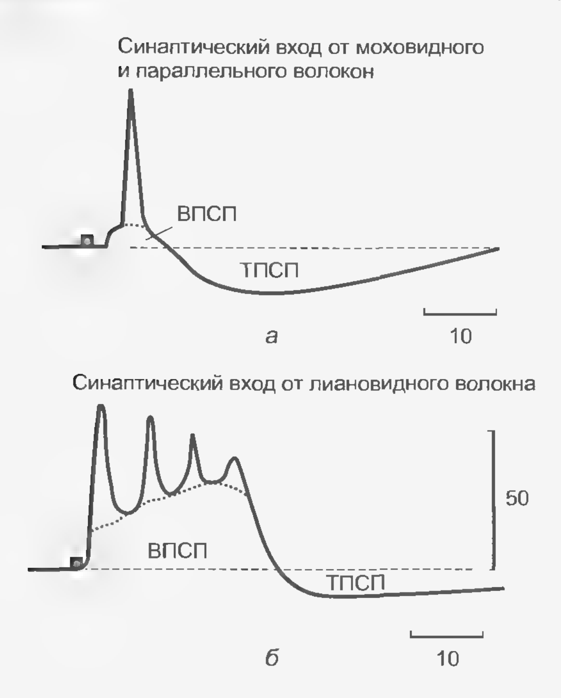


Рис. 40.12. Ответы клетки Пуркинье на вход от моховидного волокна (а) и лиановидного волокна (б) (ВПСП — возбуждающий постсинаптический потенциал; ТПСП — тормозной постсинаптический потенциал)

волокон гранулярных клеток (см. рис. 40.10 и 40.11). Помимо этого каждая клетка Пуркинье получает обширные возбуждающие связи от лиановидного волокна, отростки которого оплетают их дендритное дерево, образуя многочисленные синаптические контакты. Сигналы от моховидных волокон вызывают в клетках Пуркинье одиночные потенциалы действия (**простые спайки**), тогда как ответы этих клеток на сигналы от индивидуального лиановидного волокна представляют собой ритмические разряды (**сложные спайки**) (рис. 40.12). Поскольку частота сложных спаек низка, они не увеличивают среднюю частоту разряда клеток Пуркинье, однако, по-видимому, изменяют их чувствительность ко входам от моховидных волокон. Такие изменения могут быть долговременными и, следовательно, должны играть роль в двигательном научении.

Клетки Пуркинье получают тормозные сигналы от корзинчатых и звездчатых клеток (см. рис. 40.10 и 40.11); в результате в них генерируются тормозные постсинаптические потенциалы (см. рис. 40.12). Аксоны клеток Пуркинье спускаются через гранулярный слой в белое вещество мозжечка (см. рис. 40.11). Большинство этих аксонов оканчиваются в каком-либо из глубинных ядер мозжечка. Некоторые клетки Пуркинье в вестибулоцеребеллуме проецируются к латеральному вестибулярному ядру. Их разряд приводит к торможению активности нейронов глубинных ядер мозжечка и латерального вестибулярного ядра. В качестве тормозного нейромедиатора из клеток Пуркинье высвобождается GABA.

На рис. 40.13 показаны некоторые нейросети мозжечка, образованные афферентными волокнами, интернейронами и клетками Пуркинье. Моховидные волокна вызывают активацию клеток-зерен и клеток Пуркинье, а также, через посредство корзинчатых и звездчатых клеток, прямое (feedforward) торможение последних (рис. 40.13, *а*). Лиановидные волокна создают мощное возбуждение клеток Пуркинье (рис. 40.13, *б*). Входы от моховидных волокон регулируются тормозной обратной связью с клетками Гольджи (рис. 40.13, *в*). Сложные взаимодействия происходят между моховидными и лиановидными волокнами (рис. 40.13, *д*). На первый взгляд может показаться парадоксальным тормозной характер выхода из коры мозжечка. Однако нужно учесть, что все входящие в него пути дают коллатерали в глубинные ядра мозжечка. Поэтому не удивительна высокая активность нейронов этих ядер. Кора мозжечка должна модулировать эту активность. Таким образом, реальный выход от мозжечка осуществляется через проекции от глубинных ядер.

Роль клеток Пуркинье мозжечка в двигательном научении

Выше отмечалось, что лиановидные волокна могут участвовать в двигательном научении, изменяя чувствительность клеток Пуркинье к возбуждающему влиянию

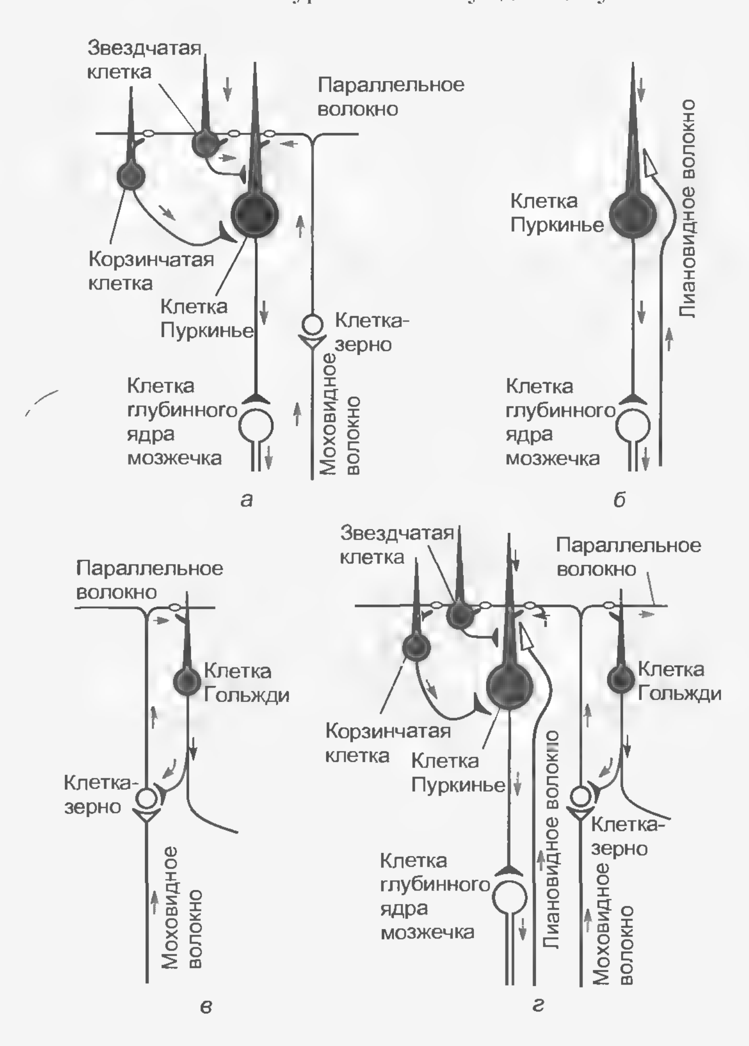


Рис. 40.13. (а — г) Нейронные цепи коры мозжечка. Тормозные нейроны — черные, возбуждающие — светлые (Eccles J. C. *Nobel Symposium* In: *Muscular afferents and motor control*. New York, 1966, John Wiley)

моховидных волокон. В пользу этого свидетельствуют данные экспериментов по выработке вестибулоокулярного рефлекса. Его «функциональный смысл» рефлекса определяется направлением и величиной достигнутого рефлекторного ответа. В конкретном случае функциональный смысл (результат) рефлекса однозначен: при вращении головы влево глаза поворачиваются на такой же угол, но в противоположном направлении. Однако если с помощью специальных линз перевернуть поля зрения, направление движений глаз после некоторого периода обучения изменяется. Следовательно, функциональный результат рефлекса уменьшается, а потом меняет знак. Изменение функционального результата не происходит, если поврежден вестибулоцеребеллум.

У обезьян частота сложных спаек клеток Пуркинье возрастает на начальном этапе обучения новой задаче. После освоения задачи частота сложных спайков уменьшается. Предполагается, что их повышенная частота способствует повышению эффективности синапсов параллельных волокон на клетках Пуркинье. Такие изменения составляют основу двигательного научения. По-видимому, механизм двигательного научения — это одна из форм длительного торможения клеток Пуркинье.

40.2.7. Проекции глубинных ядер мозжечка

Глубинные ядра мозжечка получают топографически организованные проекции от клеток Пуркинье его различных парасагиттальных зон (рис. 40.14).

Вестибулоцеребеллум и части червя спиноцеребеллума

Клетки Пуркинье клочково-узелковой доли и части червя проецируются к ядру шатра либо непосредственно к латеральному вестибулярному ядру. В свою очередь, ядро шатра посылает проекции к латеральному вестибулярному ядру и к ретикулярной формации моста. Таким образом, выход от этой области мозжечка оказывает влияние на осевые мышцы и проксимальные мышцы конечностей через латеральный вестибулоспинальный тракт и ретикулоспинальный тракт моста, относящийся к медиальной системе двигательных проекций (см. гл. 39).

Промежуточная область спиноцеребеллума

Аксоны клеток Пуркинье промежуточной области направляются к пробковидному и шаровидному ядрам. Последние связаны с контралатеральным красным ядром посредством волокон, выходящих через верхнюю мозжечковую ножку и затем переходящих на противоположную сторону через перекрест. Этот путь позволяет промежуточной области спиноцеребеллума влиять на импульсные разряды нейронов руброспинального тракта. Руброспинальный тракт совершает перекрест на уровне среднего мозга. Поскольку выходящий путь мозжечка переходит на противоположную сторону, а руброспинальный после перекреста возвращается на прежнюю, промежуточная область одной половины мозжечка влияет на двигательную активность ипсилатеральной половины тела. Руброспинальный тракт регулирует движения проксимальных мышц конечностей и относится к латеральной двигательной системе.

Кортикоцеребеллум

Клетки Пуркинье полушарий мозжечка дают проекции к нейронам зубчатого ядра. Последние, в свою очередь, проецируются через перекрест к контралатеральному таламусу и оканчиваются там в ЛВ-ядре (см. рис. 40.2). Аксоны нейронов таламуса распределяются по премоторной и первичной двигательной коре.

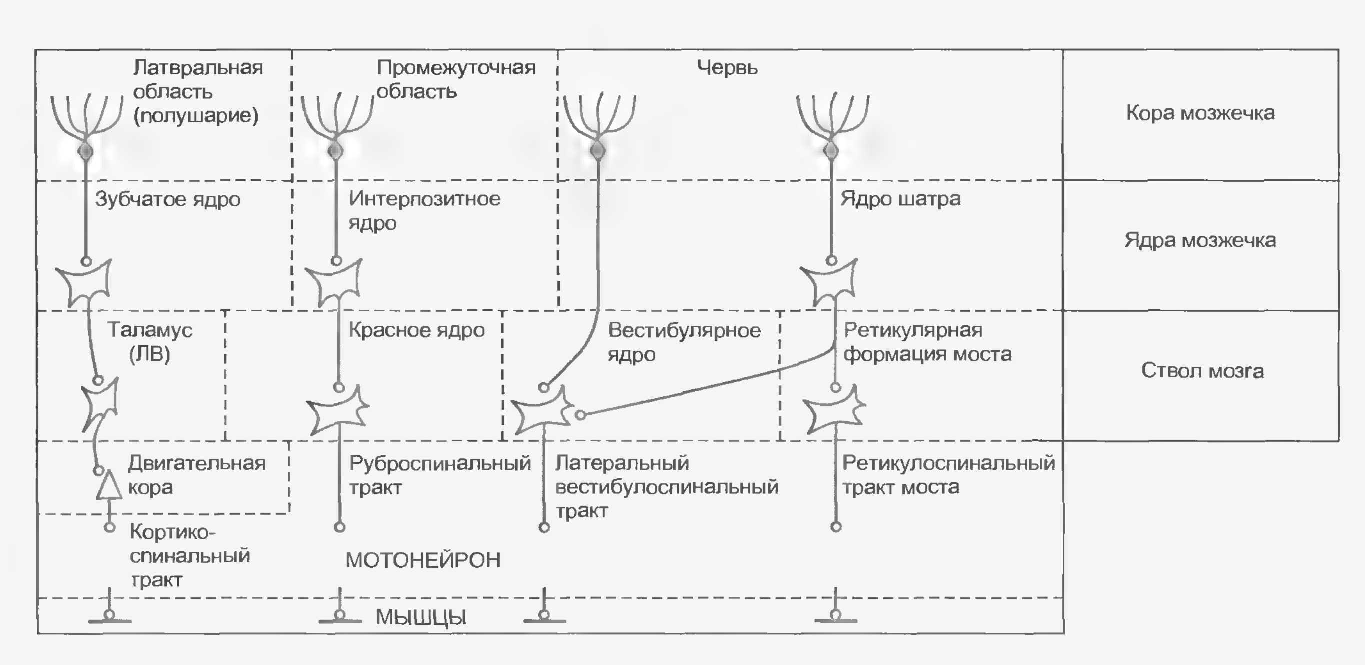


Рис. 40.14. Выход из мозжечка. Закрашены тела тормозных нейронов (Bell C.C., Dow R.S. *Cerebellar circuitry*. In: Schmitt F.O. et al., editors. *Neuroscience research summaries*. Vol. 2. Cambridge, Mass., 1967, MIT Press)

оказывая влияние на подготовку и инициацию произвольных движений. Так же как спиноцеребеллум, кортикоцеребеллум одной половины мозжечка регулирует ипсилатеральные движения благодаря перекрестным связям с контралатерально проецирующейся системой двигательного выхода, в данном случае — с латеральным кортико-спинальным трактом, который относится к латеральной двигательной системе. Часть этой системы оканчивается непосредственно на мотонейронах дистальных мышц. Таким образом, посредством латерального кортико-спинального тракта кортикоцеребеллум воздействует на дистальные мышцы конечностей (см. гл. 39).

Повреждения мозжечка сопровождаются двигательными нарушениями на ипсилатеральной стороне тела. Конкретные дефекты определяются тем, в каком его функциональном компоненте локализуется поражение. Если пострадала клочково-узелковая доля, двигательные нарушения похожи на дефекты, возникающие после повреждения вестибулярного аппарата: нарушения равновесия и походки; во многих случаях появляется нистагм. При повреждении червя нарушаются движения туловища, а если затронута промежуточная область полушарий, то движения конечностей. Какие именно участки конечностей вовлечены, зависит от места повреждения: на деятельности дистальных мышц больше сказывается повреждение полушарий, чем промежуточной области.

Заболевания мозжечка сопровождаются двигательными расстройствами трех основных типов: страдают координация движений (**динамическая атаксия**), поддержание равновесия (**статическая атаксия**) и мышечный тонус. При атаксии часто наблюдается **дисметрия**: из-за неадекватности направления и силы движений конечность не может плавно переместиться в нужное положение. Атаксия может проявляться **дисдиадохокинезом** (адиадохокинезом), т. е. рука не способна быстро чередовать движения, например, поворачиваться ладонью то вверх, то вниз. При попытке совершить более сложное движение оно получается прерывистым, распадается на отдельные этапы. Когда больного просят дотронуться до предмета, при движении развивается интенционное дрожание (**интенционный тремор**) пораженной руки (или ноги), амплитуда которого нарастает по мере приближения к цели. В случаях нарушения равновесия больной часто падает на поврежденную сторону, а во время ходьбы широко расставляет ноги. Речь становится медленной и невнятной (**скандированная речь**). Снижается мышечный тонус (**гипотония**), что может сопровождаться появлением **маятникообразного коленного рефлекса**: если ударом молоточка по сухожилию ниже коленной чашечки вызвать фазический рефлекс четырехглавой мышцы на растяжение, нога продолжает раскачиваться вперед-назад из-за ослабленного тонуса, тогда как для нормального коленного рефлекса такие колебания не свойственны.

40.3. БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ И ДВИГАТЕЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Базальные ганглии – это глубинные ядра головного мозга. Вместе с другими ядрами промежуточного и среднего мозга они оказывают на двигательную активность иное влияние, чем мозжечок. В отличие от последнего у базальных ганглий нет входа от спинного мозга, но есть прямой вход от коры больших полушарий. Их основное влияние направлено посредством таламуса на двигательные области коры мозга. Кроме того, базальные ганглии участвуют в эмоциональных (аффективных) и познавательных (когнитивных) функциях. Их поражения сопровождаются нарушениями движений и позы.

40.3.1. Организация базальных ганглиев и связанных с ними ядер

Базальные ганглии – это **хвостатое ядро** (nucleus caudatus), **скорлупа** (putamen), **бледный шар** (globus pallidus) (рис. 40.15). Некоторые авторы включают в них ограду (claustrum). Понятие **«полосатое тело»** (corpus striatum) охватывает эти четыре ядра, а **«стриатум»** (striatum) – только хвостатое ядро и скорлупу. Ядра разделены волокнами передней ножки внутрен-

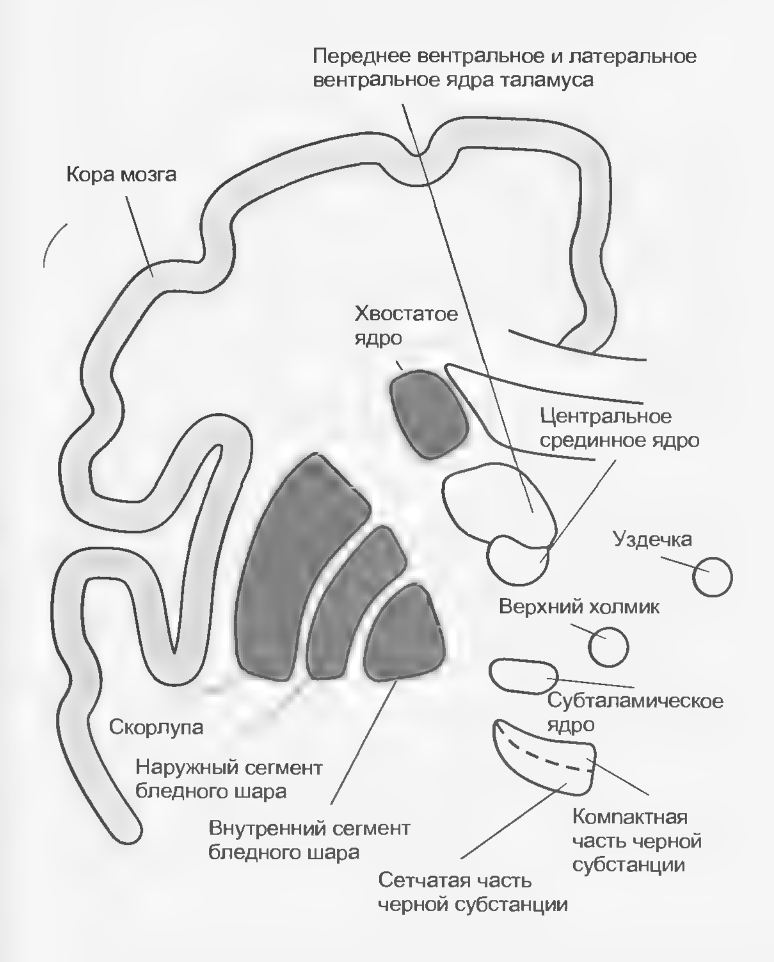


Рис. 40.15. Базальные ганглии и ядра, связанные с ними (Brodal A. *Neurological anatomy*, ed. 3. New York, 1981, Oxford University Press)

ней капсулы; структура выглядит полосатой благодаря клеточным связям между ядрами. Бледный шар, который часто называется **паллидум**, состоит из наружного (латерального) и внутреннего (медиального) сегментов. Скорлупа и бледный шар объединяются в **чечевицеобразное ядро** (nucleus lentiformis).

С базальными ганглиями связаны несколько ядер таламуса. Это **переднее вентральное** (nucleus ventralis anterior; ПВ-ядро) и **латеральное вентральное** ядра (nucleus ventralis; ЛВ-ядро), а также некоторые компоненты интраламинарного комплекса, включая **центральное срединное** ядро (nucleus centromedianus; ЦС-ядро). Кроме того, базальные ганглии связаны с **субталамическим ядром** промежуточного мозга и **черной субстанцией** среднего мозга. Черная субстанция (substantia nigra) получила свое название из-за обилия темного пигмента. Во многих нейронах этого ядра содержится меланин, побочный продукт синтеза дофамина. Черная субстанция подразделяется на дорсальную **компактную** (pars compacta) и вентральную **сетчатую** части (pars reticularis).

40.3.2. Связи и функции базальных ганглиев

На рис. 40.16 и 40.17 показаны основные связи базальных ганглиев. Соответствующие нейронные сети очень сложны и их функции не выяснены. Разряды нейронов базальных ганглиев возникают только после сенсорной активации нейронов двигательной коры. Следовательно, нейроны базальных ганглиев не вовлечены в инициацию движений, запускаемых стимулами. Очевидно, они участвуют в генерации центральных двигательных команд.

Стриатум (хвостатое ядро и скорлупа) получают топографические проекции от всех областей коры больших полушарий. Важный компонент коркового входа к стриатуму поступает от двигательной коры. Кортикостриатные проекции начинаются от нейронов коркового слоя V; их возбуждающий нейромедиатор, по-видимому, глутамат. Стриатум, в свою очередь, посылает сигналы к нейронам ПВ- и ЛВ-ядер таламуса по двум путям, прямому и непрямому (рис. 40.18).

Прямой путь от стриатума проецируется к внутреннему сегменту бледного шара и сетчатой части черной субстанции (см. рис. 40.18). Это тормозной путь, нейромедиаторами являются GABA и вещество Р. В свою очередь, внутренний сегмент бледного шара и сетчатая часть черной субстанции дают проекции к ПВ- и ЛВ-ядрам таламуса. Эфферентные волокна нейронов бледного шара идут через **чечевицеобразную петлю** (ansa lenticularis) и **чечевицеобразный пучок** (fasciculus lenticularis). Эти связи тоже тормозные, нейромедиатором является GABA. ПВ- и ЛВ-ядра посылают возбуждающие связи к префронтальной, премоторной и дополнительной двигательной областям коры больших

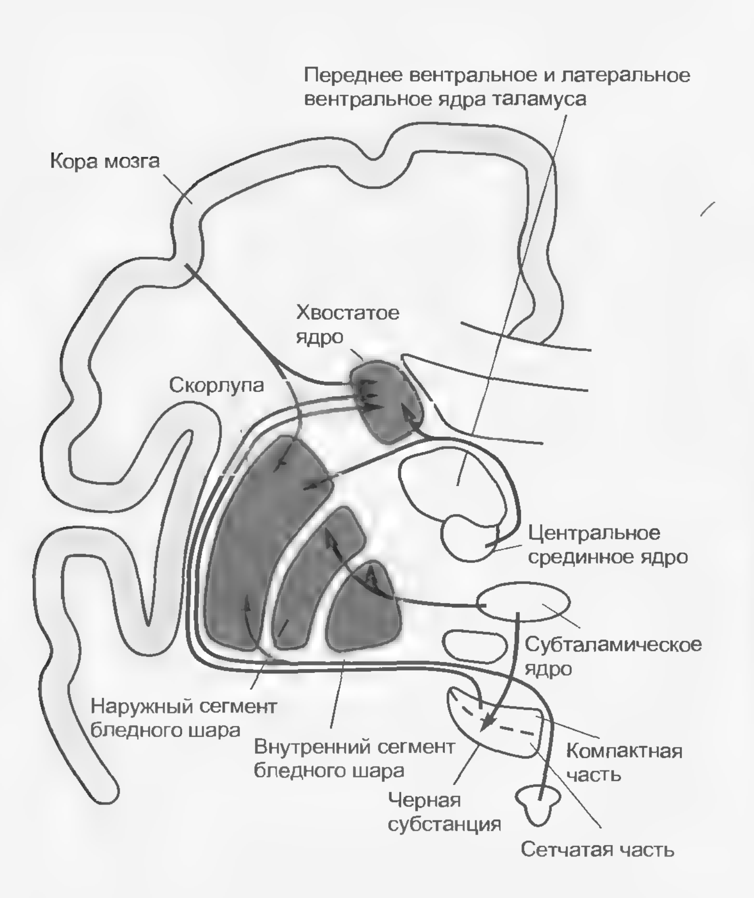


Рис. 40.16. Афферентные пути к базальным ганглиям (Brodal A. *Neurological anatomy*, ed. 3. New York, 1981, Oxford University Press.)

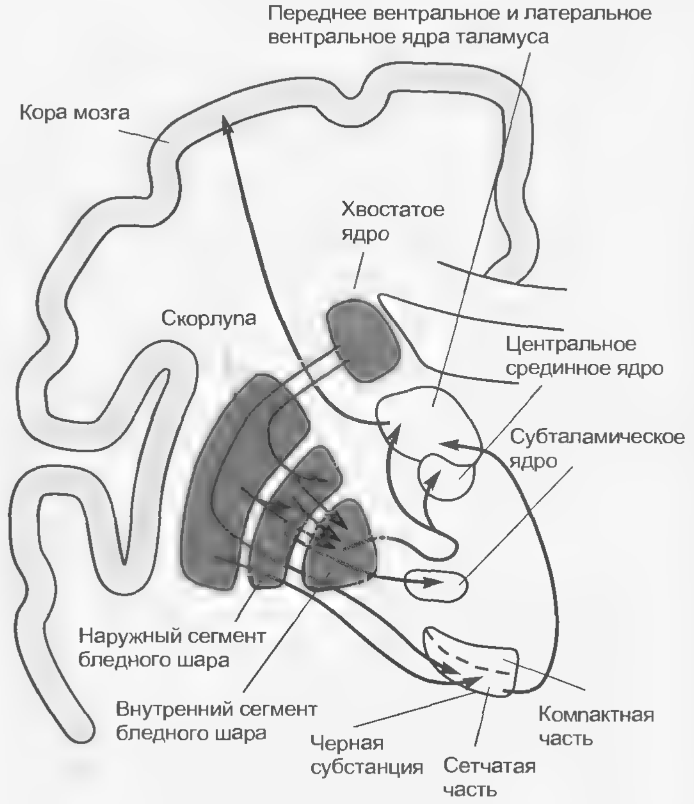


Рис. 40.17. Эфферентные связи базальных ганглиев, включая внутренние связи (Brodal A. *Neurological anatomy*, ed. 3. New York, 1981, Oxford University Press)

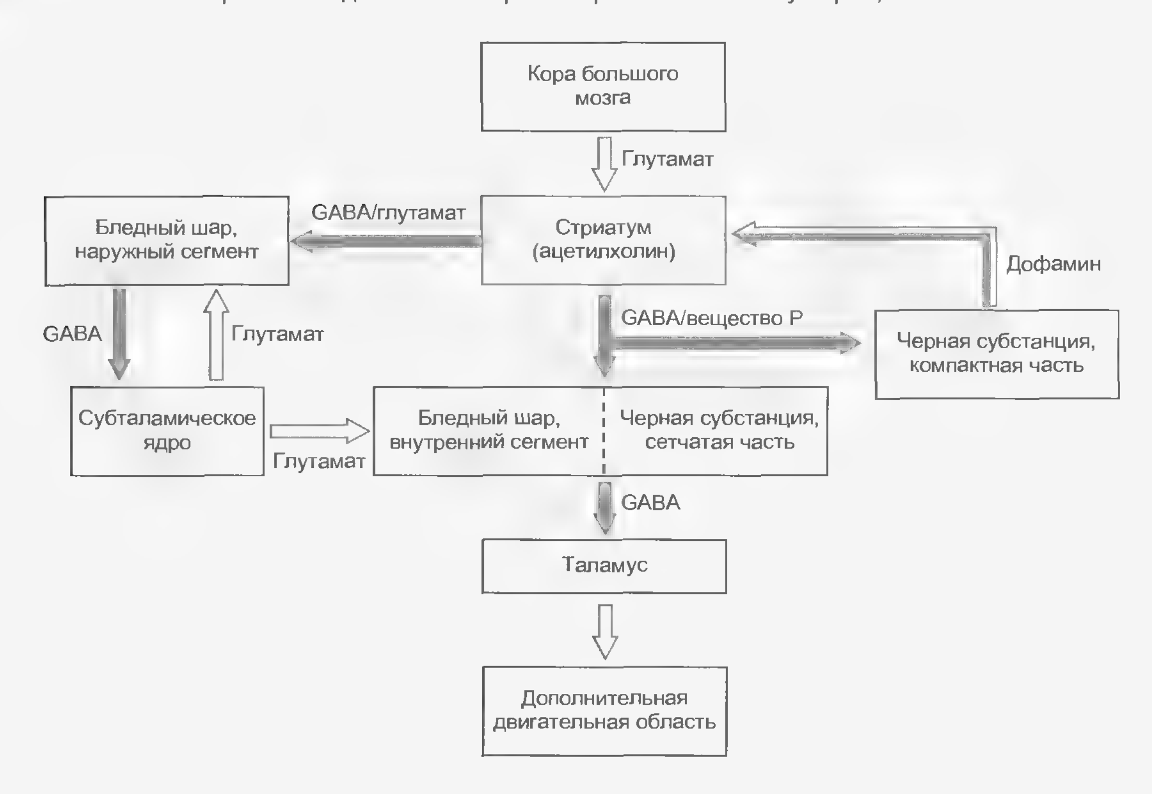


Рис. 40.18. Прямые и непрямые связи через базальные ганглии. Прямой путь: кора мозга — стриатум (внутренний сегмент бледного шара) — таламус — кора мозга. Непрямой путь: кора мозга — стриатум (наружный сегмент бледного шара) — субталамическое ядро — внутренний сегмент бледного шара — таламус — кора мозга. Красными стрелками показаны тормозные связи, белыми — возбуждающие связи (Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M. *Principles of neural science*, ed.3. New York, 1991, Elsevier)

полушарий. Этот корковый вход участвует в подготовке (планировании) движений, а также влияет на разряды кортико-спинальных и кортико-бульбарных нейронов. Компактная часть черной субстанции воздействует, кроме того, на движения глаз через посредство пути к верхнему бугорку четверохолмия.

Прямой путь функционирует следующим образом. У нейронов стриатума низкая фоновая активность. Во время движений они активируются входами от коры больших полушарий и интраламинарных ядер. Нейроны внутреннего сегмента бледного шара характеризуются, наоборот, высокой фоновой активностью. Ее уровень снижается, когда активируются тормозные проекции стриатума к этим нейронам. Однако и сами нейроны бледного шара — тормозные, они обеспечивают тоническое торможение нейронов таламических ПВ- и ЛВ-ядер. Поэтому при активации стриатума происходит растормаживание последних и, следовательно, возбуждение их мишеней в двигательной коре.

В непрямой путь включены связи от стриатума к наружному сегменту бледного шара, который проецируется к субталамическому ядру. Последнее, в свою очередь, посылает проекции обратно к бледному шару (см. рис. 40.18). Следует сказать, что нейромедиаторы GABA и энкефалин, которые высвобождаются из синаптических окончаний стриопаллидарного пути, вызывают торможение нейронов наружного сегмента бледного шара. В результате растормаживаются нейроны субталамического ядра и из их синаптических окончаний во внутреннем сегменте бледного шара высвобождается глутамат. Он возбуждает тормозные нейроны, проецирующиеся к таламическим ПВ- и ЛВ-ядрам. Эти тормозные влияния повышают уровень активности таламических нейронов; одновременно снижается активность корковых, получающих связи от таламуса.

Итак, прямой и непрямой пути обладают взаимно противоположным действием. Поэтому усиление активности одного из них может разбалансировать регуляцию движений. Такой дисбаланс, типичный для заболеваний базальных ганглиев, проявляется усилением либо ослаблением двигательного выхода от коры больших полушарий.

К стриатуму проецируются нейроны компактной части черной субстанции. Нейромедиатором нигростриатного пути является дофамин; он оказывает возбуждающее действие на прямой путь и тормозное — на непрямой. В обоих случаях возникает облегчение активности коры больших полушарий. Этим объясняется важная функциональная роль нигростриатного пути.

40.3.3. Различия между двигательными петлями базальных ганглиев и мозжечка

Существует ряд различий между организацией двигательных петель, связывающих базальные ганглии и мозжечок с двигательными областями коры больших полушарий. Базальные ганглии получают входы от

всех корковых областей, тогда как корково-мозжечковые входы более ограничены. Выходы от базальных ганглиев тоже более обширны, они поступают к префронтальной области и всем премоторным зонам; мозжечковые выходы достигают только премоторной и двигательной коры. Наконец, базальные ганглии не получают соматосенсорную информацию от восходящих путей спинного мозга и имеют мало связей со стволом мозга; мозжечок, наоборот, является мишенью нескольких соматосенсорных путей и имеет богатые связи со стволовыми ядрами.

40.3.4. Подразделение стриатума на стриосомы и матрикс

Гистохимическая картина распределения нервных окончаний, относящихся к разным нейродиаторным системам, такова, что стриатум можно подразделить на **стриосомы** и окружающий их **матрикс**. В зоне матрикса оканчиваются проекции двигательных областей коры больших полушарий, а в стриосомах — проекции лимбической системы. Считается, что стриосомы образуют синапсы в компактной части черной субстанции и воздействуют на дофаминергический нигростриатный путь.

40.3.5. Роль базальных ганглиев в двигательной регуляции

Базальные ганглии оказывают влияние прежде всего на кору больших полушарий. Следовательно, они играют важную роль в деятельности латеральной системы двигательных путей. Это подтверждается характером симптомов при заболеваниях базальных ганглиев. Однако эти ганглии связаны и с медиальной системой двигательных путей: их заболевания сопровождаются нарушениями позы и тонуса проксимальной мускулатуры.

При различных заболеваниях базальных ганглиев наблюдаются непроизвольные аномальные движения (**дискинезии**), повышение мышечного тонуса (**периодическая ригидность** — симптом «зубчатого колеса») и замедленная инициация движений (**брадикинезия**). Аномальные движения — это **тремор**, **атетоз**, **хорея**, **баллизм** и **дистония**. Для тремора, связанного с заболеванием базальных ганглиев, типичен симптом «катания пилюли» во время спокойного состояния конечности. Атетоз характеризуется медленными «червеобразными» движениями дистальных частей конечностей, хорея — быстрыми подергиваниями мышц конечностей и лица, баллизм — сильными размашистыми (баллистическими) движениями конечностей, дистония — медленными движениями туловища, искажающими позу тела.

Нередко встречается **болезнь Паркинсона**, которая проявляется тремором, ригидностью и брадикинезией. Патогенез болезни — утрата нейронов компактной части черной субстанции, вследствие чего резко падает содержание дофамина в стриатуме. Погибают также нейроны в голубом пятне, ядрах шва и в других моноаминергических ядрах. Предположительно, истощение дофамина связано с гиперактивностью тормозного пути от стриатума к бледному шару и соответствующим растормаживанием нейронов таламических ПВ- и ЛВ-ядер. В свою очередь, эти нейроны вызывают активацию нейронов двигательной коры и, следовательно, усиление разрядов мотонейронов, в том числе γ-мотонейронов.

При изучении болезни Паркинсона обнаружено, что ее симптомы можно воспроизвести на обезьянах путем введения нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (1-methyl-4-phenil-1,2,3,6-tetrahy-dropyridine — MPTP), разрушающего дофаминергические нейроны. Это открытие может способствовать выяснению механизмов нарушений при паркинсонизме. Лечение болезни в настоящее время основывается на восполнении запасов дофамина. Введение L-DOPA, проникающего через гематоэнцефалический барьер предшественника дофамина, на стадии неполной дегенерации дофаминергических нейронов может снять некоторые признаки болезни. Сейчас исследуются возможности трансплантации в стриатум нейронов, синтезирующих дофамин.

Еще одно заболевание базальных ганглиев — **хорея (болезнь) Гентингтона**; она связана с аутосомно-доминантным дефектом гена хромосомы 4. При этом погибают GABAергические и холинергические нейроны стриатума и дегенерирует кора больших полушарий, что приводит к деменции (приобретенному слабоумию). Предполагается, что прекращение тормозных влияний со стороны бледного шара приводит к ослаблению нейронной активности в ПВ- и ЛВ-ядрах. Это, в свою очередь, может стать причиной хореических движений. Однако точные механизмы нарушений при болезни Гентингтона не установлены.

Другое частое заболевание двигательной системы, ассоциированное с поражением базальных ганглиев, — **корковый паралич**. При этом поражения стриатума и бледного шара сопровождаются атетозом, а субталамического ядра — **баллизмом**. При всех заболеваниях базальных ганглиев двигательные дисфункции наблюдаются на стороне тела, контралатеральной месту поражения, поскольку главный конечный выход от них опосредуется кортико-спинальным трактом.

Резюме

1. Произвольные движения зависят от взаимодействия между двигательными областями коры больших полушарий, мозжечком и базальными ганглиями.

2. К двигательным областям коры больших полушарий относятся: 1) первичная двигательная (моторная) кора, которая управляет дистальной мускулатурой конечностей; 2) премоторная область, способствующая регуляции прокси-

мальных и осевых мышц; 3) дополнительная двигательная область, участвующая в планировании (подготовке) движений и их координации; 4) лобные глазодвигательные поля, содействующие инициации саккадических движений глаз.

3. Разряд индивидуальных кортико-спинальных нейронов предшествует произвольному сокращению мышц. Характеристики разряда определяют силу мышечных сокращений, но не положение суставов.

4. Кортикальные мотонейроны получают обратные связи от сенсорных систем через соматосенсорную кору и заднюю теменную долю. Эти связи помогают корректировать двигательные команды.

5. Мозжечок влияет на скорость, амплитуду, силу и направление движений, а также на мышечный тонус и позу, движение глаз и поддержание равновесия. Кроме того, он участвует в двигательном научении.

6. Вестибулоцеребеллум связан с вестибулярной системой. Он регулирует движения глаз и равновесие тела с помощью сигналов, посылаемых в вестибулоспинальный и ретикулоспинальный тракты.

7. Спиноцеребеллум получает входы от путей спинного мозга. Этот отдел мозжечка управляет, во-первых, осевой мускулатурой через медиальную систему нисходящих путей и, во-вторых, проксимальными мышцами конечностей через руброспинальный тракт латеральной системы.

8. Кортикоцеребеллум получает информацию от коры больших полушарий через посредство ядер варолиевого моста. Этот отдел мозга контролирует дистальные мышцы конечностей через связи с двигательной корой мозга (через посредство таламуса) и латеральным кортикоспинальным трактом.

9. Значительную долю входа в мозжечок составляют пути, которые оканчиваются моховидными (мшистыми) волокнами. Моховидные волокна вызывают в клетках Пуркинье одиночные потенциалы действия, называемые простыми спайками. Проекции нижней оливы оканчиваются в мозжечке лиановидными (лазящими) волокнами. Каждое лиановидное волокно вызывает в индивидуальной клетке Пуркинье ритмические разряды – сложные спайки. Считается, что последние модулируют эффективность простых спаек и участвуют в двигательном научении.

10. Базальные ганглии – это несколько глубинных ядер конечного мозга, в том числе хвостатое ядро, скорлупа и бледный шар. Они взаимодействуют с корой больших полушарий, субталамическим ядром, черной субстанцией и таламусом.

11. Сигналы, передаваемые от коры мозга через базальные ганглии, могут вызывать облегчение или торможение таламических нейронов, проецирующихся к двигательным областям коры. Таким образом, базальные ганглии влияют на выход от двигательной коры.

12. Заболевания мозжечка и базальных ганглиев серьезно нарушают двигательное поведение. Основа этих нарушений – изменения их взаимосвязей с латеральной и медиальной двигательными системами.

Вопросы для повторения

1. В чем различия роли премоторной, дополнительной двигательной и первичной двигательной областей коры больших полушарий в управлении движениями скелетных мышц?

2. Какие процессы кодируются кортико-спинальными нейронами первичной двигательной коры?

3. Какова роль мозжечка в регуляции движений?

4. Каковы функции базальных ганглиев в регуляции движений?

5. Какие основные заболевания двигательной системы развиваются при поражениях мозжечка и базальных ганглиев?



ГЛАВА 41

АВТОНОМНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ЕЕ ЦЕНТРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Автономную (вегетативную) нервную систему можно рассматривать как часть двигательной (эфферентной) системы. Только вместо скелетных мышц ее эффекторами являются гладкая мускулатура, миокард и железы. Поскольку автономная нервная система обеспечивает эфферентное управление висцеральными органами, ее иногда называют **висцеральной системой**. **Вегетативная нервная система*** – более старое название; оно не представляется вполне адекватным для отдела нервной системы, функционирующего на всех уровнях (включая, например агрессивное поведение).

Важный аспект деятельности автономной нервной системы — содействие в поддержании постоянства внутренней среды организма **(гомеостаза)**. Когда от висцеральных органов поступают сигналы о необходимости отрегулировать внутреннюю среду, ЦНС и ее автономный эффекторный участок посылают соответствующие команды. Например, при внезапном повышении системного кровяного давления активируются барорецепторы, в результате чего автономная нервная система запускает компенсаторные процессы и восстанавливается нормальное давление.

Автономная нервная система участвует и в адекватных координированных реакциях на внешние стимулы. Так, она помогает регулировать величину зрачка в соответствии с освещенностью. Чрезвычайный случай автономной регуляции — ответ «борьба или бегство», который возникает при активировании симпатической нервной системы угрожающим стимулом. При этом включаются разнообразные реакции: высвобождение гормонов из надпочечников, повышение сердечного ритма и артериального давления, расширение бронхов, угнетение кишечной моторики и секреции, усиление метаболизма глюкозы, расширение зрачков, пилоэрекция, сужение кожных и висцеральных кровеносных сосудов, расширение сосудов скелетных мышц. Следует учесть, что ответ «борьба или бегство» нельзя считать рядовым, он выходит за рамки обычной деятельности симпатической нервной системы при нормальном существовании организма.

В периферических нервах вместе с вегетативными эфферентными волокнами проходят афферентные волокна от сенсорных рецепторов висцеральных органов. Сигналами от многих из этих рецепторов запускаются рефлексы, но активация некоторых рецепторов вызывает ощущения – боль, голод, жажду, тошноту, чувство наполнения внутренних органов. К висцеральной чувствительности можно еще отнести химическую чувствительность (см. гл. 37).

Автономная (вегетативная) нервная система обычно подразделяется на **симпатическую** и **парасимпатическую**. В этой главе в качестве отдела вегетативной нервной системы рассматривается и энтеральная (внутрикишечная) нервная система, которую иногда считают самостоятельным образованием. Кроме того, с учетом регулирующей роли ЦНС в главе затронуты центральные компоненты вегетативной нервной системы: гипоталамус и структуры верхних уровней лимбической системы, с которыми связаны эмоции и многие висцеральные поведенческие реакции, значимые для выживания (пищевое и питьевое поведение, терморегуляция, оборонительное и агрессивное поведение и др.).

41.1. ОРГАНИЗАЦИЯ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Функциональная единица симпатической и парасимпатической нервных систем – двухнейронный эфферентный путь, состоящий из преганглионарного нейрона с клеточным телом в ЦНС и постганглионарного нейрона с клеточным телом в автономном ганглии. В состав энтеральной нервной системы входят нейроны и нервные волокна миэнтерального и подслизистого сплетений в стенке желудочно-кишечного тракта.

Симпатические преганглионарные нейроны находятся в грудном и верхнем поясничном сегментах спинного мозга. Поэтому о симпатической нервной системе иногда говорят как о тораколюмбальном отделе автономной нервной системы. Иначе устроена парасимпатическая нервная система: ее преганглионарные нейроны лежат в стволе мозга и в крестцовом отделе спинного мозга, так что иногда ее называют краниосакральным отделом. Симпатические постганглионарные нейроны обычно расположены в паравертебральных или превертебральных ганглиях на расстоянии от органа-мишени. Что касается парасимпатических постганглионарных нейронов, то они находятся в парасимпатических ганглиях вблизи от исполнительного органа или непосредственно в его стенке

Регулирующее влияние симпатической и парасимпатической нервных систем у многих организмов часто описывается как взаимно антагонистическое. Однако это не совсем верно. Точнее будет рассматривать эти два отдела системы автономной регуляции висцеральных функций как действующие координированно: иногда реципрокно, а иногда синергично. Кроме

* В отечественной литературе по физиологии чаще используется понятие «вегетативная нервная система» (в частности, см. Словарь физиологических терминов. М.: Наука. 1987. 416 с.). Недостаток термина «автономная нервная система» в том, что он подразумевает независимость этого отдела нервной системы от ЦНС (*прим. пер.*).

того, не все висцеральные структуры получают иннервацию от обеих систем. Так, гладкие мышцы и кожные железы, а также большинство кровеносных сосудов иннервируются только симпатической системой; парасимпатическими нервами снабжаются немногие сосуды. Парасимпатическая система не иннервирует стенку туловища, а снабжает лишь структуры головы, грудной и брюшной полости, а также малого таза.

41.1.1. Симпатическая нервная система

Тела преганглионарных симпатических нейронов сосредоточены в промежуточном и боковом сером веществе (**интермедиолатеральном столбе**) грудных и поясничных сегментов спинного мозга (рис. 41.1 и 41.2). Некоторые нейроны обнаружены в сегментах C8. Наряду с локализацией в интермедиолатеральном столбе выявлена локализация преганглионарных симпатических нейронов также в боковом канатике, промежуточной области и пластине X (дорсальнее центрального канала).

У большинства преганглионарных симпатических нейронов тонкие миелинизированные аксоны - B-волокна. Однако некоторые аксоны относятся к миелинизированным C-волокнам. Преганглионарные аксоны покидают спинной мозг в составе переднего корешка и через белые соединительные ветви входят в паравертебральный ганглий на уровне того же сегмента. Белые соединительные ветви есть только на уровнях Th1 - L2. Преганглионарные аксоны оканчиваются синапсами в этом ганглии или, пройдя через него, входят в симпатический ствол (симпатическую цепочку) паравертебральных ганглиев либо во внутренностный нерв (см. рис. 41.2).

В составе симпатической цепочки преганглионарные аксоны направляются рострально либо каудально к ближайшему или удаленному паравертебральному ганглию и там образуют синапсы. Выйдя из него, аксоны идут к спинальному нерву обычно через серую соединительную ветвь, которая есть у каждого из 31 пары спинальных нервов. В составе периферических нервов постганглионарные аксоны поступают к эффекторам кожи (пилоэректорным мышцам, крове-

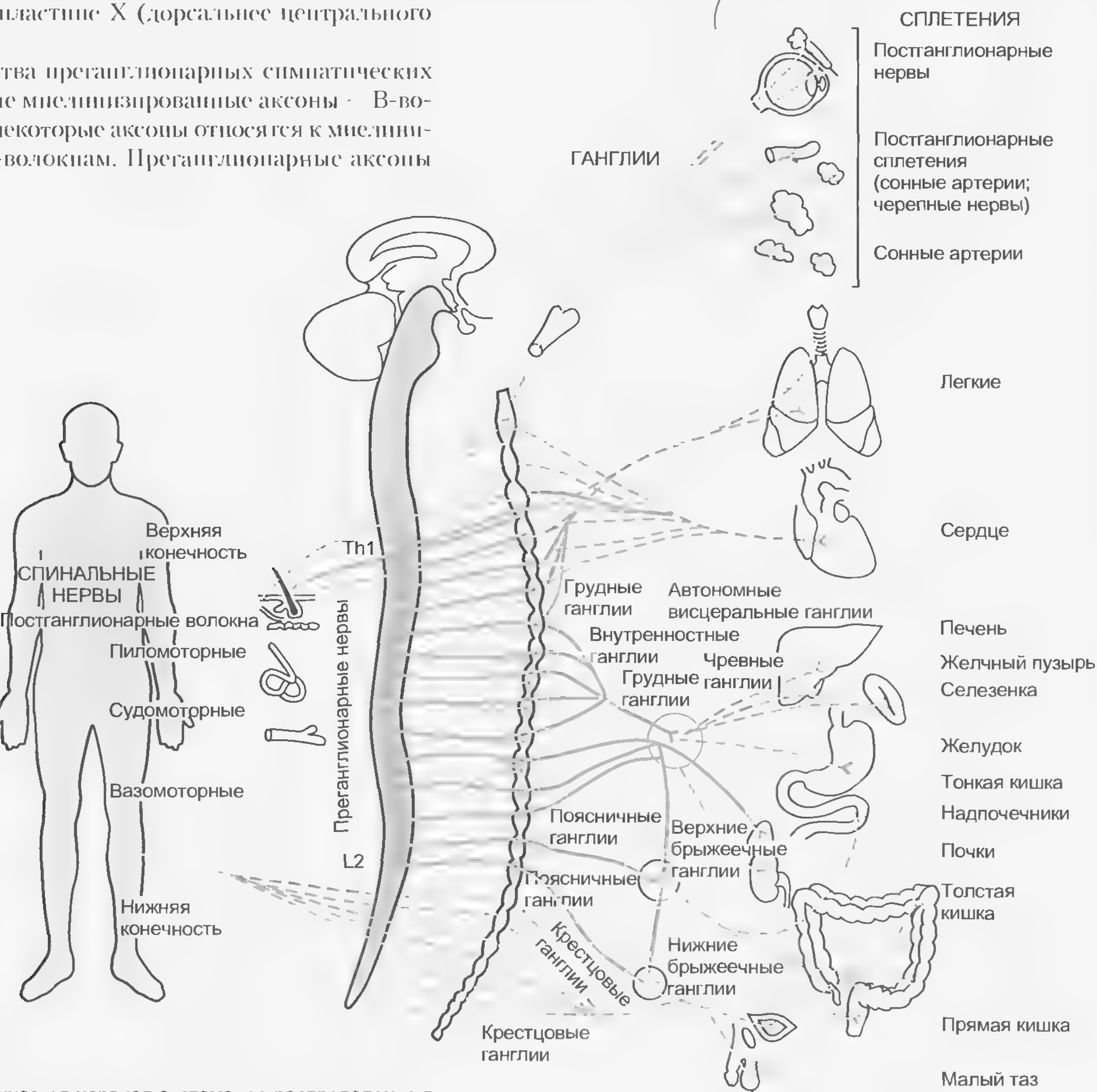


Рис. 41.1. Симпатическая нервная система, ее распределение в организме (Bhagat B.D., Young P.A., Biggerstaff D.E. *Fundamentals of visceral innervation*. Springfield, III, 1977, Charles C. Thomas)

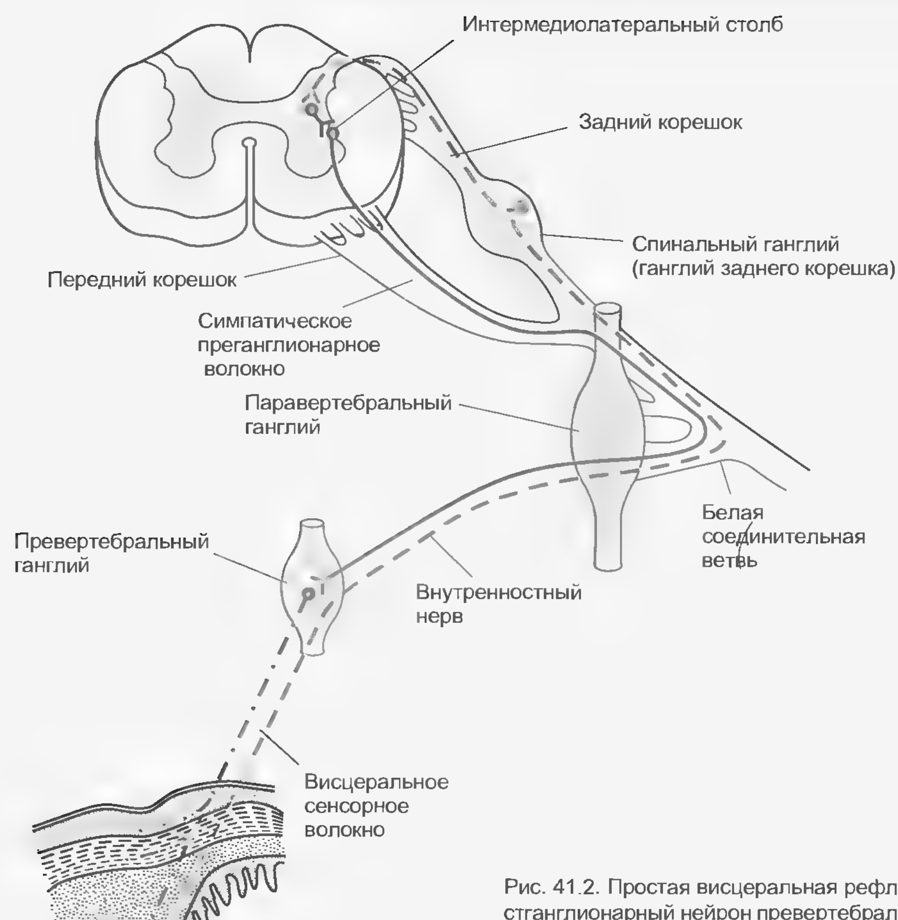


Рис. 41.2. Простая висцеральная рефлекторная дуга. Показан постганглионарный нейрон превертебрального ганглия (Bhagat B.D., Young P.A., Biggerstaff D.E. *Fundamentals of visceral innervation* Springfield, Ill, 1977, Charles C. Thomas)

носным сосудам, потовым железам), мышц, суставов. Как правило, постганглионарные аксоны немиелинизированы (С-волокна), хотя есть исключения. Различия между белыми и серыми соединительными ветвями зависят от относительного содержания в них миелинизированных и немиелинизированных аксонов.

В составе внутренностного нерва преганглионарные аксоны часто идут к превертебральному ганглию, где образуют синапсы, либо они могут проходить через ганглий, оканчиваясь в более удаленном ганглии. Некоторые из них, идущие в составе внутренностного нерва, оканчиваются непосредственно на клетках мозгового вещества надпочечников.

Симпатическая цепочка тянется от шейного до копчикового уровня спинного мозга. Она выполняет роль распределительной системы, позволяя преганглионарным нейронам, которые располагаются только в грудных и верхних поясничных сегментах, активировать постганглионарные нейроны, снабжающие все сегменты тела. Однако паравертебральных ганглиев меньше, чем спинальных сегментов, так как некоторые ганглии сливаются в процессе онтогенеза. Например, верхний шейный симпатический ганглий состоит из слившихся ганглиев C1 – C4, средний шейный симпатический ганглий — из C5 – C6, а нижний шейный симпатический ганглий — из C7 – C8. Звездчатый ганглий образован слиянием нижнего шейного симпатического ганглия с ганглием Th1. Верхний шейный ганглий обеспечивает постганглионарную иннервацию головы и шеи, а средний шейный и звездчатый — сердца, легких и бронхов.

Обычно аксоны преганглионарных симпатических нейронов распределяются к ипсилатеральным ганглиям и, следовательно, регулируют вегетативные функции на той же стороне тела. Важное исключение — двусторонняя симпатическая иннервация кишечника и органов таза. Так же как двигательные нервы скелетных мышц, аксоны преганглионарных симпатических нейронов, относящиеся к определенным органам, иннервируют несколько сегментов. Так, преганглионарные симпатические нейроны, обеспечивающие симпатические функции областей головы и шеи, находятся в сегментах C8 – Th5, а те, которые относятся к надпочечникам, — в Th4 – Th12.

41.1.2. Парасимпатическая нервная система

Преганглионарные парасимпатические нейроны лежат в стволе мозга в нескольких ядрах черепных нервов — в зрачководвигательном **ядре Эдингера – Вестфаля** (III черепной нерв), **верхнем** (VII черепной нерв) и **нижнем** (IX черепной нерв) **слюноотделительных ядрах**, а также **дорсальном двигательном ядре** (nucleus dorsalis nervi vagi) и **двойном ядре** (nucleus ambiguus) X черепного нерва. Кроме того, такие нейроны есть в про-

межуточной области крестцовых сегментов S3 – S4 спинного мозга (рис. 41.3). Постганглионарные парасимпатические нейроны находятся в ганглиях черепных нервов: цилиарном (ganglion ciliare), получающем преганглионарный вход от ядра Эдингера — Вестфаля; крылонебном (ganglion pterygopalatinum) и поднижнечелюстном (ganglion submandibulare) с входами от верхнего слюноотделительного ядра (nucleus salivatorius superior); ушном (ganglion oticum) с входом от нижнего слюноотделительного ядра (nucleus salivatorius inferior). Цилиарный ганглий иннервирует мышцу-сфинктер зрачка и цилиарные мышцы глаза. От крылонебного ганглия идут аксоны к слезным железам, а также к железам носовой и ротовой части глотки. Нейроны поднижнечелюстного ганглия проецируются к подчелюстной и подъязычной слюнным железам и железам ротовой полости. Ушной ганглий снабжает околоушную слюнную железу и ротовые железы.

Другие постганглионарные парасимпатические нейроны расположены поблизости от внутренних органов грудной, брюшной и тазовой полостей либо в стенках этих органов. Некоторые клетки энтерального сплетения тоже могут рассматриваться как постганглионарные парасимпатические нейроны. Они получают входы от блуждающего или тазового нервов. Блуждающий нерв иннервирует сердце, легкие, бронхи, печень, поджелудочную железу и весь желудочно-кишечный тракт от пищевода до селезеночного изгиба толстой кишки. Остальная часть толстой кишки, прямая кишка, мочевой пузырь и половые органы снабжаются аксонами крестцовых преганглионарных парасимпатических нейронов; эти аксоны распределяются через посредство тазовых нервов к постганглионарным нейронам тазовых ганглиев.

Преганглионарные парасимпатические нейроны, дающие проекции к внутренним органам грудной по-

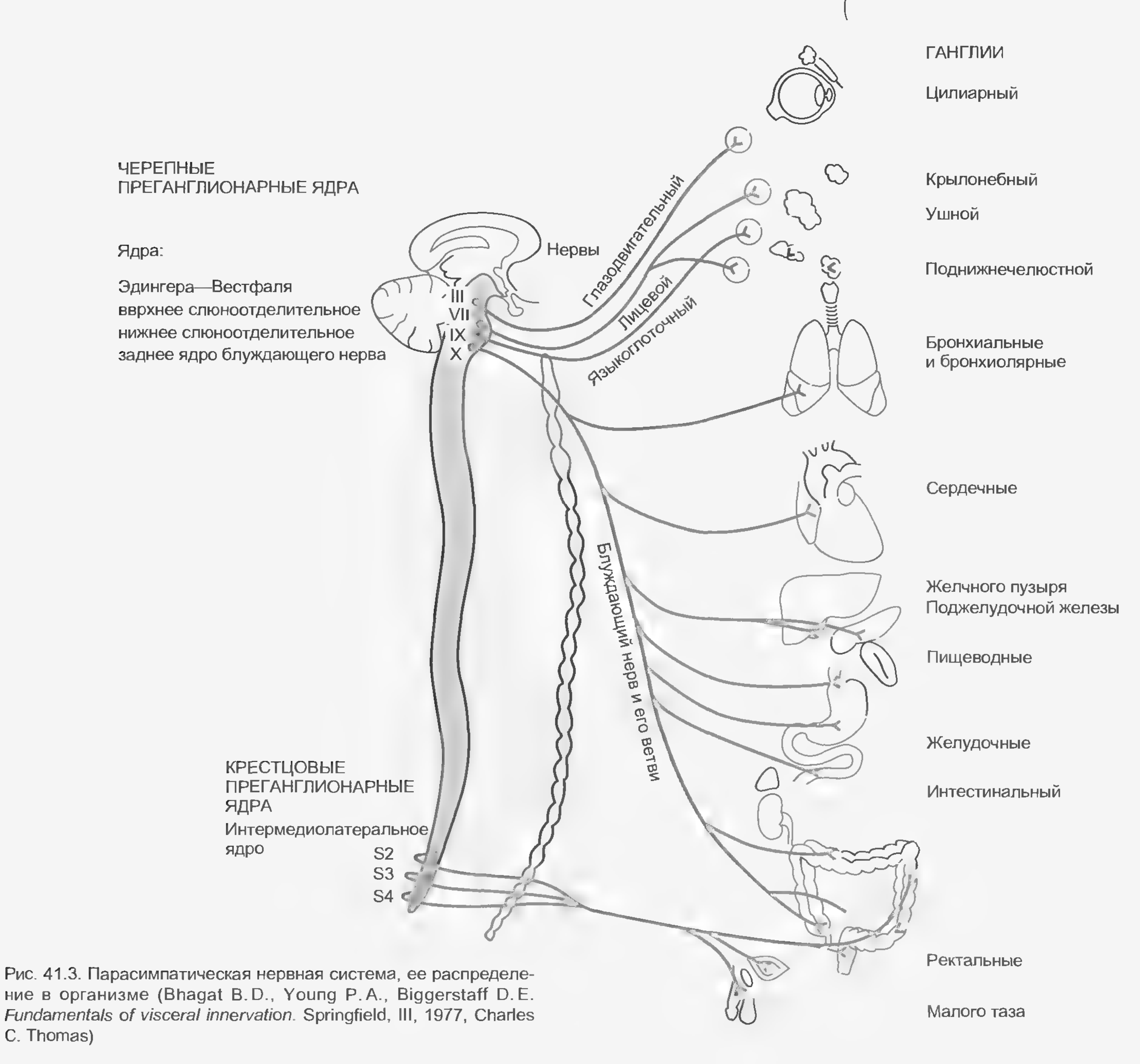


Рис. 41.3. Парасимпатическая нервная система, ее распределение в организме (Bhagat B.D., Young P.A., Biggerstaff D.E. *Fundamentals of visceral innervation*. Springfield, Ill, 1977, Charles C. Thomas)

лости и части брюшной, расположены в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва и двойном ядре. Дорсальное двигательное ядро выполняет главным образом **секретомоторную функцию** (активирует железы), тогда как двойное ядро — **висцеромоторную** (регулирует деятельность сердечной мышцы). Дорсальное двигательное ядро снабжает висцеральные органы шеи (глотку, гортань), грудной полости (трахею, бронхи, легкие, сердце, пищевод) и брюшной полости (значительную часть желудочно-кишечного тракта, печень, поджелудочную железу). Электрическое раздражение дорсального двигательного ядра вызывает секрецию кислоты в желудке, а также секрецию инсулина и глюкагона в поджелудочной железе. Хотя проекции к сердцу анатомически прослежены, их функции не ясны. В двойном ядре различаются две группы нейронов: 1) дорсальная группа, активирующая поперечнополосатые мышцы мягкого неба, глотки, гортани и пищевода; 2) вентролатеральная группа, которая иннервирует сердце, замедляя его ритм.

41.1.3. Висцеральные афференты

В висцеральных вегетативных нервах вместе с эфферентными волокнами идут афферентные волокна. Большинство из них передает информацию от сенсорных рецепторов внутренних органов. Активность этих рецепторов не достигает уровня сознания. Вегетативные сенсорные волокна составляют афферентное звено рефлекторных дуг, участвующих в висцеровисцеральных и в висцеросоматических рефлексах. Висцеральные рефлексы действуют на подсознательном уровне; они необходимы для гомеостатической регуляции и приспособления к внешним раздражителям.

Быстродействующие нейромедиаторы, высвобождаемые из окончаний висцеральных афферентов, изучены недостаточно, хотя известно, что во многих случаях это возбуждающая аминокислота (глутамат). Кроме того, в висцеральных афферентах часто выявляются нейропептиды (один или несколько): ангиотензин II, аргинин-вазопрессин, бомбезин, холецистокинин, вещество P, энкефалин, окситоцин, соматостатин, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) и пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP).

Некоторыми висцеральными афферентами опосредуются ощущения. К таким афферентам принадлежат, в частности, ноцицептивные волокна симпатических нервов (например, внутренностных). Висцеральная боль возникает при слишком сильном растяжении стенок полых внутренних органов, нарушении проходимости или ишемии. Источник висцеральной боли часто бывает трудно установить из-за ее диффузного характера и тенденции проецироваться на соматические структуры (см. гл. 34). Висцеральные ноцицептивные аксоны симпатических нервов поступают в спинной мозг через симпатическую цепочку, белые соединительные ветви и задние корешки. Окончания этих аксонов широко распределяются в поверхностной части заднего рога, а также в пластинах V и X; они активируют не только местные интернейроны, участвующие в рефлекторных дугах, но и проекционные (в том числе клетки спиноталамического тракта), передающие болевые сигналы в головной мозг.

Главный висцеральный ноцицептивный путь от области таза переключается в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга на постсинаптические нейроны заднего столба, которые проецируются к тонкому ядру (nucleus gracilis). После этого болевые сигналы от внутренних органов передаются к вентральному заднелатеральному ядру таламуса и, по-видимому, оттуда — к коре больших полушарий. Именно перерывом этого пути объясняется благоприятный эффект хирургической перерезки заднего столба, когда нужно снять боль при онкологическом заболевании органов таза.

В состав парасимпатических нервов входят и другие афферентные висцеральные волокна. Обычно эти волокна участвуют в рефлексах, которые не имеют отношения к осознаваемым ощущениям (за исключением вкусовых афферентных волокон; см. гл. 37). Например в языкоглоточном нерве идут барорецепторные афферентные волокна от каротидного синуса. Они входят в ствол мозга, проходят через одиночный тракт (tractus solitarius) и оканчиваются в его ядре (nucleus solitarius). Нейроны этого ядра, в свою очередь, связаны с интернейронами ретикулярной формации ствола мозга, которые проецируются к преганглионарным нейронам, регулирующим сердечный ритм и кровяное давление

Ядро одиночного тракта получает информацию от всех внутренних органов, кроме тазовых. В его состав входят несколько специализированных областей, снабжаемых информацией от конкретных органов.

41.1.4. Энтеральная нервная система

Энтеральная (внутрикишечная) нервная система в стенках желудочно-кишечного тракта содержит около 100 млн нейронов. Она подразделяется на миентеральные (мышечно-кишечные) сплетения – между продольным и кольцевым мышечными слоями кишечника, и подслизистые сплетения — под слизистой оболочкой кишечника. Нейроны миентерального сплетения регулируют моторику желудка и кишечника, а нейроны подслизистого сплетения участвуют в гомеостазе, а именно – в поддержании жидкого состояния внутренней среды.

Миентеральное сплетение содержит не только возбуждающие и тормозные мотонейроны (парасимпатические постганглионарные нейроны), но также интернейроны и первичные афферентные нейроны. Последние обеспечивают иннервацию механорецепторов в стенке желудочно-кишечного тракта, образующих афферентное звено рефлекторной дуги энтерального сплетения. В этом рефлексе участвуют местные возбуждающие и тормозные интернейроны, а выходные сигналы направляются от мотонейронов к гладким мышечным клеткам. Возбуждающие мотонейроны вы-

свобождают в качестве нейромедиаторов ацетилхолин и вещество Р, а тормозные – динорфин и вазоактивный интестинальный полипептид. Нейронная сеть энтерального сплетения настолько развита, что может управлять моторикой препарата кишки, полностью изолированного из организма. Тем не менее для нормальной работы необходимы иннервация от преганглионарных нейронов и регулирующее влияние ЦНС.

Деятельность энтеральной нервной системы модулируется симпатической системой. Симпатические постганглионарные норадренергические нейроны угнетают моторику кишечника; нейроны, содержащие норадреналин и нейропептид Y, регулируют кровоток; нейроны, содержащие норадреналин и соматостатин, управляют секреторной активностью желез кишечника. Обратную связь осуществляют центрифугальные нейроны кишечной стенки, проецирующиеся от миентерального сплетения к симпатическим ганглиям.

Подслизистое сплетение регулирует транспорт ионов и воды через эпителий кишечника, а также секреторную функцию желез. Оно связано с миентеральным сплетением, благодаря чему координируется деятельность этих двух компонентов энтеральной нервной системы. Свойства индивидуальных клеток и нейронных сетей подслизистого сплетения изучены хуже, чем характеристики компонентов миентерального сплетения, но известно, что из многих нейронов высвобождаются нейропептиды и что нейронные сети имеют сложную организацию.

41.2. АВТОНОМНЫЕ (ВЕГЕТАТИВНЫЕ) ГАНГЛИИ

Основной тип нейронов в автономных ганглиях – постганглионарные. Они получают синаптические входы от преганглионарных нейронов и проецируются к автономным эффекторным клеткам. Кроме того, многие автономные ганглии содержат интернейроны, перерабатывающие информацию; работу энтерального сплетения можно рассматривать как образец сложного информационного процесса. Один из типов интернейронов вегетативных ганглиев характеризуется высокой концентрацией катехоламинов. Эти мелкие клетки с интенсивной флуоресценцией считаются тормозными.

41.3. НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ

41.3.1. Нейромедиаторы в автономных (вегетативных) ганглиях

Классический нейротрансмиттер автономных ганглиев (симпатических и парасимпатических) – ацетилхолин. В них есть два класса ацетилхолиновых рецепторов, **никотиновые** и **мускариновые**, названные так, потому что отвечают на растительные алкалоиды **никотин** и **мускарин**. Никотиновые рецепторы блокируются **кураре** и **гексаметонием**, а мускариновые – **атропином**. Никотиновые рецепторы автономных ганглиев отличаются по некоторым своим свойствам от никотиновых рецепторов скелетных мышц.

Активация двух классов рецепторов приводит к генерированию ВПСП, но с разными временными характеристиками. При стимуляции преганглионарных нейронов возникают быстрые ВПСП с последующими медленными ВПСП. Быстрые ВПСП – результат активации никотиновых рецепторов, приводящей к открыванию ионных каналов. Медленные опосредованы активацией мускариновых рецепторов, которая подавляет М-ток, обусловленный повышением K^+-проводимости.

Кроме того, из окончаний нейронов автономных ганглиев высвобождаются нейропептиды, действующие как нейромодуляторы. Из симпатических ганглиев, наряду с ацетилхолином, могут высвобождаться энкефалин, вещество Р, люлиберин (рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона), нейротензин, соматостатин.

Катехоламины (норадреналин и дофамин) в автономных ганглиях служат нейромедиаторами мелких клеток с интенсивной флуоресценцией.

41.3.2. Нейромедиаторы синапсов постганглионарных нейронов на эффекторных клетках

Симпатические постганглионарные нейроны

Эти нейроны обычно высвобождают норадреналин, который возбуждает одни эффекторные клетки, а другие – тормозит. На клетках мишенях находятся α- либо β-адренорецепторы, принадлежащие к подтипам α_1, α_2, β_1 или β_2. Распределение этих типов рецепторов по органам-мишеням и конечные эффекты, опосредуемые ими при возбуждении симпатических постганглионарных нейронов, приведены в табл. 41.1.

α_1-Рецепторы располагаются постсинаптически, тогда как α_2-рецепторы могут быть пресинаптическими либо постсинаптическими. Пресинаптические рецепторы — это **ауторецепторы**; обычно они угнетают высвобождение нейромедиатора. Влияние факторов, активирующих α_1- либо α_2-рецепторы, можно дифференцировать, применив антагонисты, специфические для этих рецепторов. Например, празозин — избирательный α_1-блокатор, йохимбин – избирательный α_2-блокатор. Эффекты α_1-рецепторов опосредованы активацией системы вторичных посредников «инозитолтрифосфат–диацилглицерол». Что касается α_2-рецепторов, то при их взаимодействии с нейромедиатором снижается скорость синтеза цАМФ в результате активации G-белка.

β-Рецепторы в зависимости от блокирующего эффекта антагонистов разделяются на подтипы β_1 и β_2. Эти два подтипа рецепторов представляют собой сходные белковые молекулы с семью трансмембранными цепями, соединенными внутриклеточным и внеклеточным доменами. Под влиянием агониста β-рецепторов активируется G-белок, который стимулирует аденилциклазную реакцию, увеличивающую внутриклеточное содержание

Таблица 11.1

Реакции эффекторных органов на сигналы от автономных (вегетативных) нервов*

Эффекторный орган	Тип рецептора	Адренергические сигналы[1]: реакции[2]	Холинергические сигналы[1]; реакции[2]
Глаза:	α	—	—
радиальная мышца радужки	—	Сокращение (мидриаз) ++	
сфинктер радужки	—	—	Сокращение (миоз) +++
цилиарная мышца	β	Расслабление при рассматривании удаленных предметов +	Сокращение при рассматривании близких предметов +++
Сердце:			
синусно-предсердный узел	β_1	Увеличение частоты сокращений	Уменьшение частоты сокращений; вагусная остановка +++
предсердия	β_1	Повышение сократимости и скорости проведения	Снижение сократимости и (обычно) повышение скорости проведения ++
атриовентрикулярный узел	β_1	Увеличение автоматизма и скорости проведения +++	Уменьшение скорости проведения; атриовентрикулярный блок +++
проводящая система Гиса—Пуркинье	β_1	Увеличение автоматизма и скорости проведения +++	Слабый эффект
желудочки	β_1	Увеличение сократимости, автоматизма, скорости проведения, ритма идиовентрикулярных пейсмейкеров +++	Слабое уменьшение сократимости
Артериолы:			
коронарные	α, β_2	Сужение +; расширение[3] ++	Расширение ±
в коже и слизистой	α	Сужение +++	Расширение[4]
в скелетных мышцах	α, β_2	Сужение ++; расширение[3,5] ++	Расширение[6] +
мозговые	α	Сужение (слабое)	Расширение[4]
легочные	α, β_2	Сужение +; расширение[3]	Расширение[4]
в органах брюшной полости: в почках	α, β_2	Сужение +++; расширение[5] +	
в слюнных железах	α	Сужение +++	Расширение ++
Вены (системные)	α, β_2	Сужение ++; расширение++	—
Легкие:			
мышцы бронхов	β_2	Расслабление +	Сокращение ++
железы бронхов	Не установлен	Предположительно ингибирование	Стимуляция +++
Желудок:			
моторика и тонус	α, β_2	Снижение (обычно)[7] +	Усиление +++
сфинктеры	α	Сокращение (обычно) +	Расслабление (обычно) +
секреция	—	Предположительно ингибирование	Стимуляция +++
Кишечник:			
моторика и тонус	α, β_2	Снижение[7] +	Усиление +++
сфинктеры	α	Сокращение (обычно) +	Расслабление (обычно) +
секреция	—	Предположительно ингибирование	Стимуляция ++
Желчный пузырь и протоки		Расслабление +	Сокращение +
Почки	β_2	Секреция ренина ++	
Мочевой пузырь:			
детрузор	β	Расслабление (обычно) +	Сокращение +++

* Goodman L. S., Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics, ed. 6. New York, 1980, Macmillan.

Окончание табл. 41.1

Эффекторный орган	Тип рецептора	Адренергические сигналы[1]; реакции[2]	Холинергические сигналы[1]; реакции[2]
пузырный треугольник и сфинктер	α	Сокращение ++	Расслабление ++
Мочеточники:			
моторика и тонус	α	Усиление (обычно)	Предположительно усиление
Матка	α, β_2	Беременная: сокращение (α); небеременная: расслабление (β)	Эффект варьируется[8]
Половые органы, мужские	α	Эякуляция +++	Эрекция +++
Кожа:	–	–	–
пиломоторные мышцы	α	Сокращение ++	–
потовые железы	α	Местная секреция[9] +	Генерализованная секреция +++
Капсула селезенки	α, β_2	Сокращение +++; расслабление +	
Мозговое вещество надпочечников	–	–	Секреция адреналина и норадреналина
Печень	a, β_2	Гликогенолиз, глюконеогенез[10] +++	Синтез гликогена +
Поджелудочная железа:	–	–	–
ацинусы	α	Уменьшение секреции +	Секреция ++
островки (β-клетки)	α	Уменьшение секреции +++	–
	β_2	Увеличение секреции +	–
Жировые клетки	α, β_1	Липолиз[10] +++	–
Слюнные железы	α	Секреция калия и воды +	Секреция калия и воды +++
	β	Секреция амилазы +	–
Слезные железы	–	–	Секреция +++
Железы носоглотки	–	–	Секреция ++
Шишковидное тело	β	Синтез мелатонина	

Примечания.

[1] Прочерк означает, что функциональная иннервация органа не обнаружена.

[2] Знаки (+) (от одного до трех) указывают, насколько важна активность адренергических и холинергических нервов в регуляции конкретных органов и функций.

[3] In situ преобладает расширение, обусловленное метаболической авторегуляцией.

[4] Физиологическая роль холинергической вазодилатации в указанных органах спорна.

[5] В диапазоне физиологических концентраций адреналина, циркулирующего в крови, у сосудов скелетной мускулатуры и печени преобладает опосредуемая β-рецепторами реакция расширения, а у сосудов других органов брюшной полости – реакция сужения, опосредуемая α-рецепторами. В сосудах почек и брыжейки есть, кроме того, специфические дофаминовые рецепторы, опосредующие расширение, которое, однако, не играет роли в большинстве физиологических реакций.

[6] Холинергическая симпатическая система вызывает вазодилатацию в скелетной мускулатуре, но этот эффект не участвует в большинстве физиологических реакций.

[7] Существует предположение, что адренергическими нервами снабжаются тормозные β-рецепторы в гладких мышцах и тормозные α-рецепторы на парасимпатических холинергических (возбуждающих) ганглионарных нейронах Ауэрбахова сплетения.

[8] В зависимости от фазы менструального цикла, от концентрации в крови эстрогена и прогестерона, а также от других факторов.

[9] Потовые железы ладоней и некоторых других областей тела («адренергическое потоотделение»).

[10] Типы рецепторов, опосредующих определенные метаболические ответы, существенно варьируются у животных разных видов.

цАМФ. Этот процесс лимитируется накоплением гуанозиндифосфата. Кроме того, на β-рецепторы антагонистически действует активация α-рецепторов.

Почему активация α_2-рецепторов антагонистически влияет на β-рецепторы? Дело в том, что количество β-рецепторов подвержено регуляции. В присутствии агонистов они десенситизируются благодаря фосфорилированию. Кроме того, количество рецепторов может уменьшаться вследствие их интернализации (эндоцитоза). И наоборот, количество β-рецепторов может возрастать (так называемая повышающая регуляция), например, при денервации. Регулируется и количество α-рецепторов.

Наряду с норадреналином из симпатических постганглионарных нейронов высвобождаются нейропептиды – соматостатин или нейропептид Y. Нейроны, высвобождающие норадреналин с соматостатином, иннервируют, в частности, слизистую оболочку желу-

дочно-кишечного тракта; а норадреналин с нейропептидом Y высвобождаются из симпатических окончаний в стенках кровеносных сосудов кишечника и конечностей. Еще один химический медиатор симпатических постганглионарных нейронов – АТФ.

Симпатические постганглионарные нейроны близки по многим своим свойствам к эндокринным клеткам мозгового вещества надпочечников, которые тоже получают входы от симпатических преганглионарных нейронов, возбуждаются в присутствии ацетилхолина и высвобождают катехоламины. Однако от симпатических постганглионарных нейронов они отличаются тем, что катехоламины поступают не в синаптическую щель, а в кровоток. Кроме того, высвобождается в основном не норадреналин, а другой катехоламин – адреналин (у человека он составляет 80 %, а норадреналин – 20 % катехоламинов, высвобождаемых из мозгового вещества надпочечников).

В некоторых симпатических постганглионарных нейронах нейромедиатором служит не норадреналин, а ацетилхолин. Например, симпатические постганглионарные нейроны образуют холинергические синапсы на экзокринных клетках потовых желез. Ацетилхолиновые рецепторы здесь мускариновые, т.е. блокируются атропином. Кроме того, от холинергических симпатических постганглионарных нейронов получают иннервацию некоторые кровеносные сосуды. Из симпатических окончаний в потовых железах высвобождаются, наряду с ацетилхолином, нейропептиды, такие как ВИП и CGRP.

Парасимпатические постганглионарные нейроны

Нейромедиатор этих нейронов – ацетилхолин. Конечные эффекты, вызываемые в органах-мишенях, перечислены в табл. 41.1. Влияние парасимпатических постганглионарных нейронов опосредуется мускариновыми рецепторами. Анализ связывания химических соединений, изучение действия избирательных антагонистов и опыты с молекулярным клонированием позволили обнаружить несколько подтипов мускариновых рецепторов. При изучении действия антагониста пирензепина выявлено по крайней мере два подтипа – M_1 и M_2. M_1-Рецепторы обладают высоким сродством к пирензепину; они повышают секрецию кислоты клетками желудочных желез. M_2-Рецепторы имеют низкое сродство к пирензепину; их активация замедляет сердечный ритм; они стимулируют секреторную функцию слезных и подчелюстных слюнных желез.

Подобно адренорецепторам, мускариновые рецепторы оказывают разнообразное действие. Во-первых, некоторые эффекты опосредуются специфическими системами вторичных посредников. Так, деятельность M_2-рецепторов миокарда ассоциирована с системой инозитолтрифосфата (IP_3); наряду с этим они могут ингибировать аденилциклазу, подавляя синтез цАМФ. Во-вторых, мускариновые рецепторы вызывают открывание либо закрывание ионных каналов, в частности, K^+- и Ca^{2+}-каналов – механизм, аналогичный эффекту активации G-белков. В-третьих, воздействие мускариновых рецепторов на эндотелиальные клетки приводит к образованию фактора, расслабляющего гладкие мышцы сосудов (endotelium-derived relaxing factor, EDRF). Некоторое время тому назад выяснилось, что EDRF – это оксид азота (NO), газообразное вещество, высвобождаемое при катализируемом синтазой оксида азота образовании цитруллина из аргинина. Оксид азота расслабляет гладкие мышцы сосудов благодаря тому, что стимуляция гуанилатциклазы повышает внутриклеточную концентрацию цГМФ, а это, в свою очередь, приводит к активации цГМФ-зависимой протеинкиназы.

Количество мускариновых рецепторов регулируется; мускариновые агонисты уменьшают его за счет интернализации рецепторов.

41.4. ЦЕНТРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АВТОНОМНЫХ (ВЕГЕТАТИВНЫХ) ФУНКЦИЙ

Импульсная активность автономных преганглионарных нейронов регулируется нейронными путями, образующими синапсы на этих нейронах. В состав регулирующих путей входят рефлекторные сети спинного мозга и ствола, а также нисходящие системы контроля, которые начинаются на более высоких уровнях нервной системы, таких как гипоталамус.

41.4.1. Примеры автономной регуляции органов

Автономная (вегетативная) регуляция органов-мишеней обеспечивается активностью местных рефлекторных цепей и сигналами от различных отделов ЦНС (см. табл. 41.1).

Зрачок

Диаметр зрачка зависит от мышц сфинктера и дилататора радужной оболочки. Сигналы от симпатических нервов глаза вызывают расширение зрачка (**мидриаз**): это наблюдается во время эмоционального возбуждения или боли. Нейромедиатором в синапсах симпатических постганглионарных волокон служит норадреналин; он взаимодействует с α-рецепторами.

Симпатическая регуляция величины зрачка может страдать при патологических состояниях. Нарушение симпатической иннервации головы и шеи сопровождается **синдромом Горнера**: сужение зрачка; частичный птоз вследствие паралича мышцы, поднимающей верхнее веко; прекращение потоотделения и расширение сосудов кожи лица; углубление глазного яблока в глазницу (энофтальм). Синдром развивается в следующих случаях: 1) разрушение симпатических преганглионарных нейронов в верхней части грудного отдела спинного мозга; 2) перерыв шейного симпатического ствола (цепочки); 3) повреждение ретикулярной формации нижнего отдела ствола мозга, через которую в спинной мозг спускаются пути, активирующие симпатические преганглионарные нейроны.

Парасимпатическая нервная система влияет на зрачок противоположным образом по сравнению с симпатической, вызывая его сужение (**миоз**). Основной нейромедиатор в синапсах постганглионарных парасимпатических волокон — ацетилхолин, взаимодействующий с мускариновыми рецепторами. Кроме того, из окончаний некоторых нейронов высвобождаются нейропептиды в качестве нейромодуляторов.

Диаметр зрачка уменьшается во время его рефлекторной реакции на свет, а также в результате аккомодации глаза при рассматривании близких предметов. **Зрачковая рефлекторная реакция на свет** развивается, когда сигналы, вызываемые лучами света, перерабатываются нейронными сетями сетчатки с участием ганглиозных клеток W-типа (см. гл. 35). W-клетки чувствительны к свету. Аксоны некоторых из них проецируются через зрительные нерв и тракт к претектуму и оканчиваются синапсами в претектальном ядре оливы. Нейроны этого ядра тоже реагируют на свет. Генерируемые ими импульсы направляются по двусторонним связям к преганглионарным парасимпатическим нейронам правого и левого ядра Эдингера – Вестфаля. Происходит реализация рефлекса – сокращение сфинктера зрачка.

Во время **реакции аккомодации** сигналы передаются от М-клеток сетчатки через геникулостриарный зрительный путь к стриарной коре (см. гл. 35). Стимулом для запуска реакции является диспаратность — различие изображений в одном глазу по сравнению с другим. После переработки информации в зрительной коре сигналы идут прямым либо опосредованным путем к медиальной височной коре, где они активируют нейроны зрительной зоны – так называемой МТ-области. Нейроны этой области посылают сигналы в средний мозг, активируя двусторонние ядра Эдингера–Вестфаля; в итоге зрачок сужается. Одновременно поступают сигналы, вызывающие сокращение цилиарной мышцы, благодаря которому увеличивается кривизна хрусталика и, следовательно, возрастает его преломляющая сила.

Зрачковая рефлекторная реакция на свет иногда отсутствует у больных нейросифилисом (tabes dorsalis, спинная сухотка), причем у них сохраняется нормальная аккомодация зрачка. Такое сочетание двух признаков характерно для **симптома Аргайла Робертсона**. Точный его механизм не установлен, но, возможно, причина в том, что прекращается проведение в ручке верхнего холмика (brachium colliculi superioris) и в ее волокнах, идущих через зрительный тракт к претектуму. При этом, несмотря на перерыв входа к ядру оливы, остается связь зрительного тракта с латеральным коленчатым телом.

Мочевой пузырь

Опорожнение мочевого пузыря контролируется рефлекторными путями спинного мозга и супраспинальным центром (рис. 41.4). Симпатическая иннервация обеспечивается преганглионарными нейронами

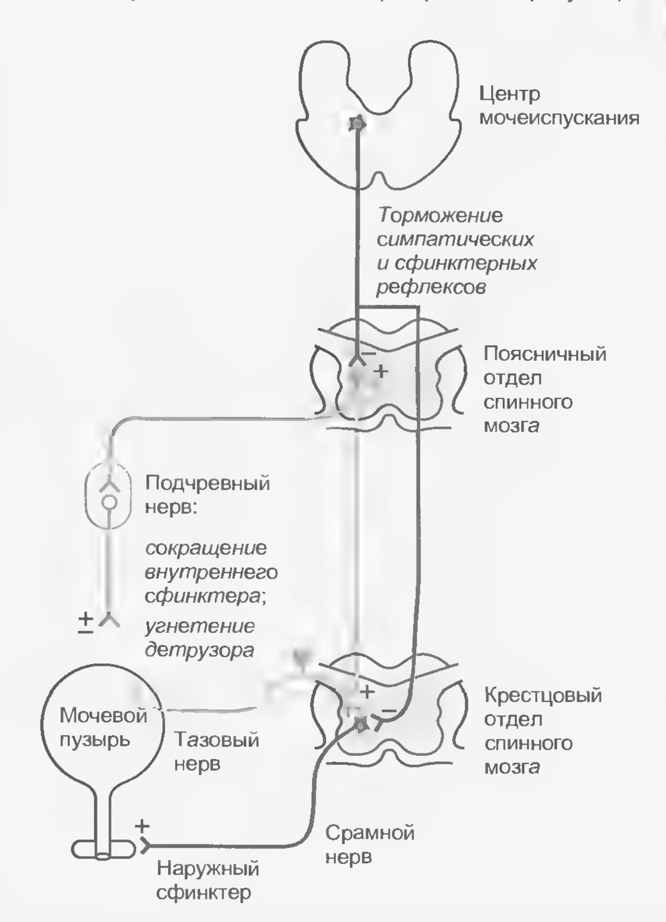


Рис. 41.4. Рефлекторные пути, управляющие деятельностью мочевого пузыря (de Groat W.C., Booth A.M. *Autonomic systems to bladder and sex organs*. In: Dyck P.J. et al., editors. *Peripheral neuropathy*, ed. 2. Philadelphia, 1984, W.B. Saunders)

верхних поясничных сегментов спинного мозга. Постганглионарные симпатические аксоны подавляют активность **изгоняющей мышцы (детрузора)** в стенке мочевого пузыря, одновременно возбуждая гладкую мышцу пузырного треугольника и внутренний сфинктер мочевого пузыря. В период наполнения пузыря детрузор подвергается тоническому торможению, предотвращающему мочеиспускание. Торможение опосредуется взаимодействием норадреналина с β-рецепторами, а возбуждение гладких мышц пузырного треугольника и внутреннего сфинктера – взаимодействием этого нейромедиатора с α-рецепторами.

Кроме того, опорожнение мочевого пузыря предотвращается наружным сфинктером мочеиспускательного канала. Он образован поперечно-полосатой мышцей и иннервируется волокнами соматических нервов - срамных нервов (половые нервы; n. pudendi). Их мотонейроны находятся в ядре Онуфа в переднем роге крестцового отдела спинного мозга.

Парасимпатические преганглионарные нейроны, иннервирующие мочевой пузырь, расположены в крестцовом отделе спинного мозга (в сегментах S2 – S3 или S3 – S4). Эти холинергические нейроны дают проекции через тазовые нервы к ганглиям в тазовом сплетении и стенке мочевого пузыря. Постганглионарные парасим-

патические нейроны, лежащие в стенке мочевого пузыря, иннервируют детрузор, а также пузырный треугольник и внутренний сфинктер. При этом детрузор сокращается, а треугольник и внутренний сфинктер расслабляются. В результате мочевой пузырь опорожняется **(акт мочеиспускания)**. Некоторые постганглионарные парасимпатические нейроны — холинергические, а другие – пуринергические (высвобождают АТФ).

Нормальный акт мочеиспускания — это рефлекторная реакция (см. рис. 41.4). Два фактора вызывают возбуждение механорецепторов в стенке мочевого пузыря: растяжение и сокращение мышц. По мере того как пузырь наполняется мочой и растягивается, механорецепторы начинают генерировать импульсный разряд. Пока пузырь продолжает наполняться, давление в нем низкое (5 – 10 см вод. ст.), но с началом опорожнения давление резко возрастает. Запуск процесса мочеиспускания может происходить автоматически (как безусловный рефлекс) либо произвольно. В случае рефлекторного опорожнения афферентные аксоны от механорецепторов передают возбуждение нейронам, которые проецируются к стволу мозга и активируют центр мочеиспускания в ростральной части варолиева моста **(центр Баррингтона)**. Кроме того, восходящие проекции вызывают торможение симпатических преганглионарных нейронов, предотвращающих мочеиспускание. Когда импульсная активность в восходящем пути достигнет достаточного уровня, центр мочеиспускания запускает опорожнение пузыря. Соответствующие команды достигают крестцового отдела спинного мозга по ретикулоспинальному пути. Происходит торможение импульсного разряда в симпатических проекциях к мочевому пузырю и возбуждение в парасимпатических проекциях. Сокращение мышцы-детрузора сопровождается интенсивным разрядом механорецепторов стенки мочевого пузыря и, следовательно, дальнейшей активацией супраспинальной петли. Нормальный физиологический результат — полное изгнание мочи.

Наряду с рассмотренным путем, существует спинальная рефлекторная дуга акта мочеиспускания. Именно она действует у новорожденных. При созревании организма доминирующим в регуляции акта мочеиспускания становится супраспинальный путь. После повреждения спинного мозга у взрослого человека регуляция мочеиспускания исчезает на период спинального шока; наблюдается недержание мочи. При восстановлении спинного мозга от шока функция мочевого пузыря частично восстанавливается за счет усиления спинального рефлекса. Однако вследствие повышенного мышечного тонуса мочевой пузырь опорожняется неполностью, что нередко приводит к инфекции мочевых путей.

41.4.2. Автономные центры головного мозга

Автономные (вегетативные) центры состоят из локальных нейронных сетей, которые отвечают на входы от конкретных источников и посылают сигналы к отдаленным нейронам по длинным эфферентным путям.

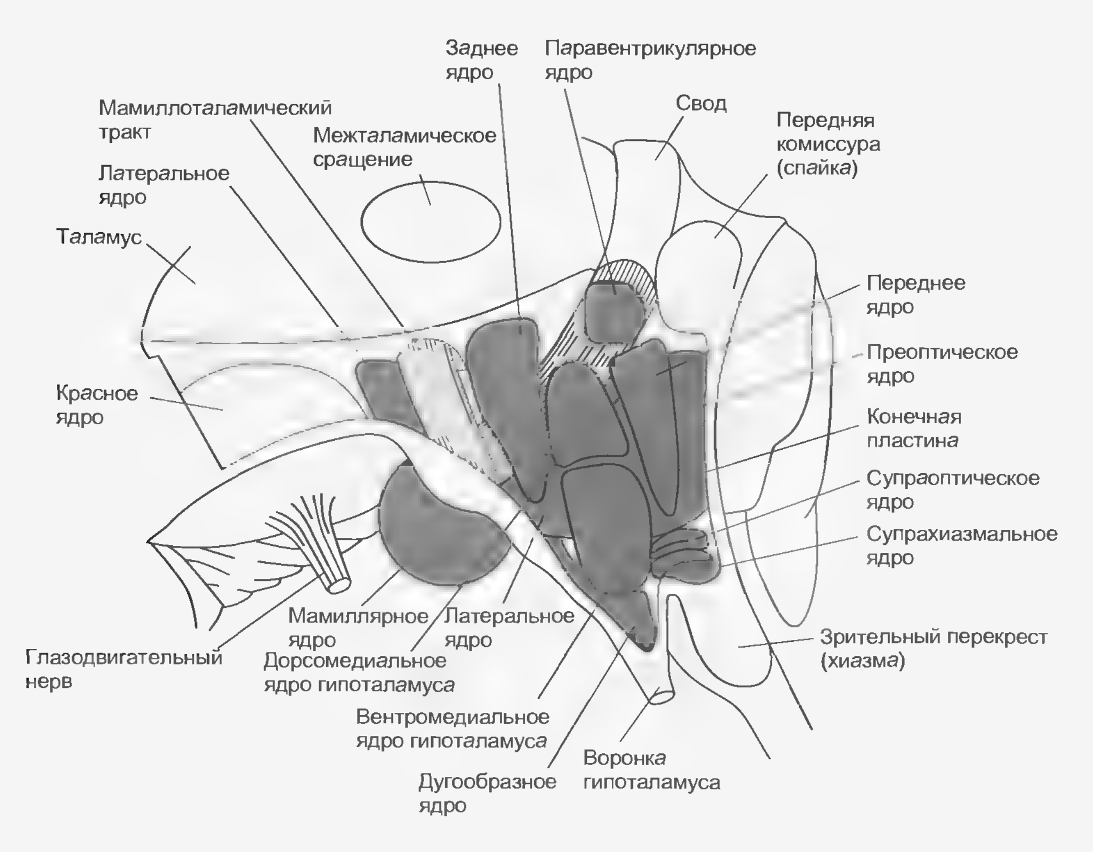


Рис. 41.5. Основные ядра гипоталамуса; вид со стороны третьего желудочка (Nauta W. J. H., Haymaker W. *The hypothalamus*. Springfield, Ill, 1969, Charles C. Thomas)

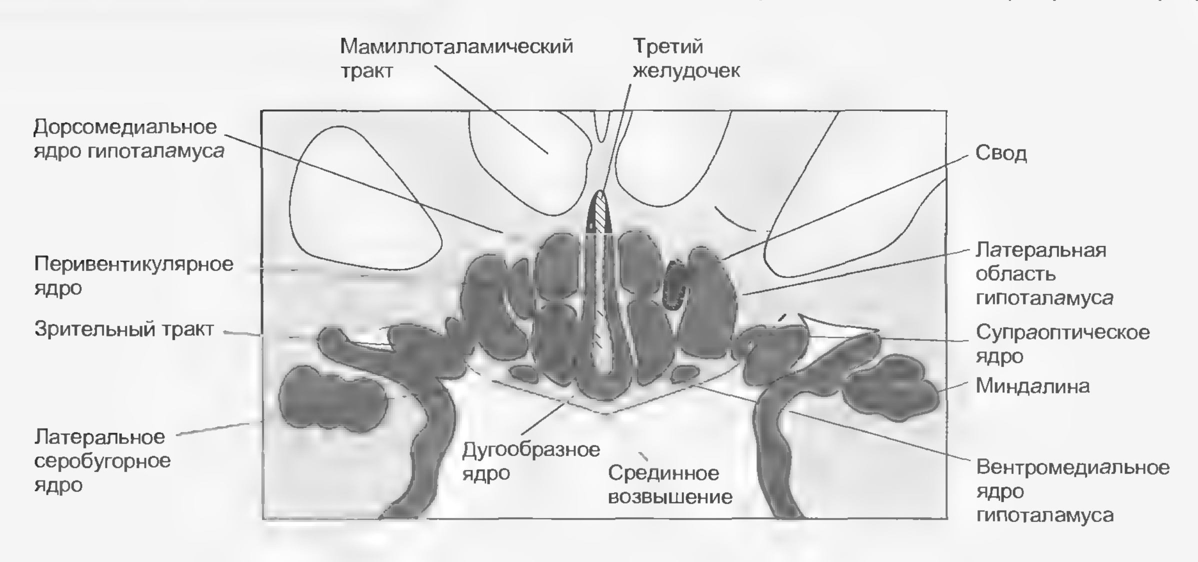


Рис. 41.6. Ядра гипоталамуса: фронтальный разрез. Свод (fornix) — пучок нервных волокон, разделяющий гипоталамус на вентральную и медиальную область (Kandel E. R., Schwartz J. H. *Principles of neural science*, ed. 2. New York, 1985, Elsevier)

Центр мочеиспускания — это автономный (вегетативный) центр варолиева моста, регулирующий опорожнение мочевого пузыря. В мозге находятся много других автономных центров с разнообразными функциями. В продолговатом мозге – сосудодвигательный и сосудорасширительный центры, в продолговатом мозге и мосту -- дыхательные. Наиболее значительная концентрация автономных центров обнаруживается в гипоталамусе.

Гипоталамус

Гипоталамус входит в состав промежуточного мозга. Некоторые ядра гипоталамуса показаны на рис. 41.5 и 41.6. В рострокаудальном направлении гипоталамус подразделяется на три зоны: **супрахиазматическую**, **серобугорную** и **мамиллярную**. Из ядер гипоталамуса следует выделить такие, как **супраоптическое**, **паравентрикулярное**, **серобугорные** и **мамиллярные**. Впереди к гипоталамусу примыкают структуры переднего мозга, преоптическая область и перегородка (septum). Две последние области участвуют в регуляции автономных (вегетативных) функций. Через гипоталамус проходят важные пути: **свод** (fornix), **медиальный пучок конечного мозга** и **мамиллоталамический тракт**. Свод разделяет гипоталамус на медиальный и латеральный отделы. Некоторые связи гипоталамуса представлены на рис. 41.7.



Рис. 41.7. Основные связи гипоталамуса с другими частями центральной нервной системы (Brodal A. *Neurological anatomy*, ed. 3. London, 1981, Oxford University Press. Воспроизведено с разрешения)

У гипоталамуса много функций. Здесь будет рассмотрена его роль в регуляции автономных функций; гипоталамический контроль эндокринной системы обсуждается далее.

Регуляция температуры тела

У **гомойтермных** (теплокровных) организмов температура тела регулируема. Такой организм реагирует на снижение температуры окружающей среды уменьшением теплоотдачи и увеличением теплопродукции. И наоборот, при повышении внешней температуры организм увеличивает выделение тепла и уменьшает теплопродукцию.

Информацию о внешней температуре поставляют терморецепторы кожи (а также, видимо, других органов, например, мышц). Внутреннюю температуру тела отслеживают центральные терморецептивные нейроны переднего гипоталамуса, реагирующие на температуру крови. Это сервомеханизм (система, управляющая другой системой с помощью отрицательной обратной связи), для которого заданным значением (контрольной точкой) служит нормальная температура тела. В ответ на сигналы ошибки (рассогласования) возникают реакции, направленные на возвращение температуры тела к контрольной точке. Эти реакции опосредуются автономной, соматической и эндокринной системами.

При охлаждении организма возникает дрожь – асинхронные мышечные сокращения, увеличивающие теплопродукцию. Повышается активность щитовидной железы и симпатической нервной системы, что усиливает метаболические процессы теплообразования. Теплоотдача уменьшается за счет пилоэрекции и сужения кожных сосудов. Пиломоторная реакция эффективна у животных с хорошо развитым волосяным покровом, но не у человека; у последнего при этом наблюдается гусиная кожа.

При нагревании тела происходят изменения в противоположном направлении. Ослабление деятельности щитовидной железы снижает метаболическую активность и уменьшает теплопродукцию. За счет потоотделения и расширения сосудов кожи возрастает теплоотдача.

Гипоталамус – это регулятор (сервомеханизм) температуры тела. Только что отмеченные реакции, способствующие снижению температуры тела, формируются центром теплоотдачи, состоящим из нейронов преоптической области и переднего гипоталамуса. После повреждения этих областей, как и следовало ожидать, отсутствуют реакции потоотделения и расширения кожных сосудов, а при высокой температуре окружающей среды развивается **гипертермия**. И наоборот, при электрическом раздражении центра теплоотдачи расширяются кожные сосуды и подавляется дрожь. Реакции, направленные на сохранение тепла, создаются нейронами заднего гипоталамуса, составляющими центр образования и сохранения тепла. Повреждение области дорсолатеральнее мамиллярного тела прекращает теплопродукцию и сохранение тепла, так что при снижении температуры окружающей среды может наступить **гипотермия**. Электрическое раздражение этой области мозга провоцирует дрожь.

Терморегуляторные реакции возникают и при местном согревании или охлаждении гипоталамуса. Следовательно, там находятся центральные терморецептивные нейроны.

При лихорадочном состоянии (жар) заданное значение (контрольная точка) температуры тела возрастает. Причиной могут быть бактериальные пирогены, которые смещают заданное значение таким образом, что активируется теплообразование за счет дрожи (озноб) и кожной вазоконстрикции.

Регуляция пищевого поведения

Потребление пищи тоже регулируется сервомеханизмом. Однако заданное значение (контрольную точку) этого процесса изменяют многие факторы. Влияние сенсорных сигналов, участвующих в потреблении пищи, может быть краткосрочным (изменение пищевого поведения) или долгосрочным (изменение массы тела). Глюкорецепторы гипоталамуса работают как датчики концентрации глюкозы в крови; их сигналы организм использует для регуляции приема пищи. Сильнее всего они реагируют на снижение уровня глюкозы. Опиоидные пептиды и панкреатический полипептид стимулируют потребление пищи. Инсулин и глюкокортикоиды надпочечников тоже влияют на этот процесс.

При повреждениях латерального гипоталамуса потребление пищи снижается **(афагия)**, вплоть до истощения и смерти. Электрическое раздражение этого отдела побуждает организм поглощать пищу. Наблюдения позволяют полагать, что в латеральном гипоталамусе содержится **центр потребления пищи** («центр голода»). Эффекты противоположного характера инициируются воздействиями на вентромедиальное ядро гипоталамуса. Их повреждения сопровождаются гиперфагией – повышенным потреблением пищи, которое может вести к ожирению. При электрическом раздражении вентромедиального ядра животное перестает есть. Эта область гипоталамуса называется **центром сытости** («центр насыщения»). Он реципрокно взаимодействует с центром потребления пищи.

Чтобы выяснить роль других отделов нервной системы в пищевом поведении, нужны дальнейшие исследования. Некоторые задействованные структуры показаны на рис. 41.8.

Регуляция потребления воды

Она тоже обеспечивается сервомеханизмом. На этот процесс влияют осмотическое давление крови и ее объем (рис. 41.9).

При недостаточном потреблении воды повышается осмотическое давление межклеточной жидкости и, как следствие, внутриклеточное давление. Осморецептивные нейроны мозга реагируют на повышение осмотического давления внеклеточной жидкости. Они находятся в сосудистом органе (organum vasculosum) тер-



Рис. 41.8. Структуры мозга, участвующие в регуляции потребления пищи у крыс (Shepherd G.M. *Neurobiology*. New York, 1983, Oxford University Press)

минальной полоски (stria terminalis) — одного из околожелудочковых органов, не имеющих гемато-энцефалического барьера. Кроме сосудистого органа, с чувством жажды связан субфорникальный орган. Хемочувствительная область area postrema (или самое заднее поле) инициирует рвоту.

Кроме того, водная деприваця уменьшает объем крови; при этом реагирует отдел сердечно-сосудистой системы с более низким уровнем кровяного давления, в том числе правое предсердие. В результате снижения объема крови начинается высвобождение ренина почками. Он участвует в расщеплении пептида ангиотензина до ангиотензина I, который затем гидролизуется до ангиотензина II. Взаимодействие последнего в субфорникальном органе с рецепторами ангиотензина II стимулирует реакцию потребления воды (питьевое поведение). Одновременно ангиотензин II запускает сужение сосудов, а также высвобождение альдостерона и антидиуретического гормона (ADH).

Более серьезная проблема обычно заключается в недостаточном потреблении воды. Что касается ее избыточного потребления, то излишек легко выводится благодаря ингибированию высвобождения ADH из окончаний нейронов супраоптического ядра в задней доле гипофиза. В регуляции потребления воды задействованы и другие области мозга — преоптическая, латеральный гипоталамус и некоторые структуры вне гипоталамуса.

Другие структуры автономной (вегетативной) регуляции

Наряду с гипоталамусом в автономной регуляции участвуют другие структуры переднего мозга: центральное ядро миндалины, ядро ложа конечной полос-



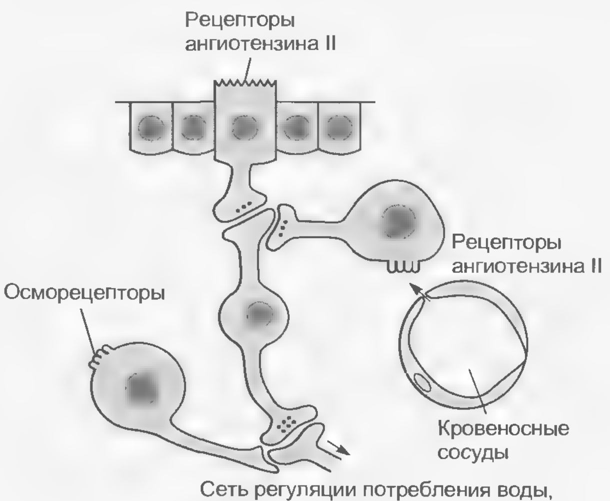


Рис. 41.9. (*а*) Структуры мозга, участвующие в регуляции потребления воды у крыс (Shepherd G.M. *Neurobiology*. New York, 1983, Oxford University Press). (*б*) Нейронная сеть, сигнализирующая об изменениях осмотического давления и объема крови

ки, различные области коры больших полушарий. К этим высшим центрам информация от внутренних органов поступает через восходящую систему: ядро одиночного тракта, парабрахиальное ядро, околоводопроводное серое вещество и гипоталамус. Нисходящие пути регуляции вегетативных функций берут начало от таких структур, как паравентрикулярное ядро гипоталамуса, группа А5 норадренергических клеток, ростральная вентролатеральная область продолговатого мозга, ядра шва и соседствующие структуры вентромедиальной области продолговатого мозга.

41.4.3. Влияние нервной системы на иммунную

Когда организм подвергается внешним воздействиям (испытывает стресс), может ослабевать иммунитет: снижается число Т-хелперов и активность клеток-киллеров. Подавление иммунитета иногда происходит в виде реакции классического обусловливания. Один из механизмов этого эффекта — высвобождение кортиколиберина (рилизинг-фактора кортикотропина; CRF) из гипоталамуса. Под действием CRF из гипофиза высвобождается адренокортикотропный гормон (АКТГ). Последний стимулирует секрецию надпочечниками кортикостероидов, угнетающих иммунитет. Существуют и другие механизмы, в том числе прямые нервные влияния на лимфоидные ткани. В свою очередь, иммунная система может воздействовать на нервную.

41.4.4. Эмоциональное поведение

В регуляции эмоционального поведения участвует лимбическая система, в частности, посредством своего влияния на гипоталамус. Лимбическая доля — филогенетически самая старая часть коры большого мозга. Эмоциональное поведение регулируется цепью, связывающей лимбическую долю с гипоталамусом («круг Папеса»). Компоненты этой сети составляют лимбическую систему (рис. 41.10).

Круг Папеса связывает многие области новой коры (неокортекса) с гипоталамусом. Информация поступает от поясной извилины (gyrus cinguli) к обонятельной (энторинальной) коре и гиппокампу, а оттуда в гипоталамус к мамиллярным телам. Гипоталамус соединен мамиллоталамическим трактом с ядрами переднего таламуса, которые проецируются к поясной извилине. Другие структуры лимбической системы — миндалина и ядро ложа конечной полоски.

Последствие двустороннего повреждения височной доли — **синдром Клювера—Бьюси**. Его признаки: утеря способности распознавать зрительные объекты и оценивать их смысл (**зрительная агнозия**); гипероральизм (животные забирают в рот все предметы без разбора); внимание к любым, в том числе незначащим стимулам; гиперсексуальность; нарушение пищевых привычек; ослабление эмоциональных реакций. Это объясняется повреждением участков новой и лимбической коры. А именно, изменения эмоционального поведения ассоциируются преимущественно с повреждением миндалины, а зрительная агнозия — с повреждением зрительных областей височной доли новой коры.



Рис. 41.10. Сеть Папеса (Groves P.M., Schlesinger K. *Introduction to biolgical psuchology*, ed. 2. Dubuque, Iowa, 1982, William C. Brown. Воспроизведено с разрешения)

Резюме

1. Автономная (вегетативная) нервная система — это эфферентная система регуляции гладкой мускулатуры, миокарда и желез. Она участвует в поддержании гомеостаза и координировании ответов на внешние стимулы. Включает в себя симпатический, парасимпатический и энтеральный (внутрикишечный) отделы.

2. Автономные (вегетативные) эфферентные пути состоят из преганглионарных и постганглионарных нейронов. Преганглионарные нейроны лежат в ЦНС, а постганглионарные — в периферических ганглиях.

3. Симпатические преганглионарные нейроны находятся в пояснично-грудном отделе спинного мозга, а симпатические постганглионарные — в паравертебральных и превертебральных ганглиях.

4. Парасимпатические преганглионарные нейроны расположены в ядрах черепных нервов и в крестцовом отделе спинного мозга, а парасимпатические постганглионарные — непосредственно в органах-мишенях или около них.

5. Висцеральные афферентные волокна обеспечивают иннервацию сенсорных рецепторов внутренних органов. Некоторые афференты выполняют сенсорные функции, например, опосредуют висцеральную боль, вкус; однако большинство из них участвуют в рефлекторных реакциях.

6. В состав энтеральной нервной системы входят мышечно-слизистые (миэнтеральные) и подслизистые сплетения в стенках желудочно-кишечного тракта. Миэнтеральные сплетения регулируют моторику, а подслизистые — транспорт ионов и воды, а также их секрецию. Нейронные сети энтеральных сплетений способны обеспечить координированную

активность изолированного препарата кишки, однако в организме их деятельность обусловлена автономным (вегетативным) управлением.

7. Нейромедиаторы в синапсах преганглионарных нейронов автономных ганглиев – это ацетилхолин (взаимодействующий с никотиновыми либо мускариновыми рецепторами) и нейропептиды. Из интернейронов высвобождаются катехоламины. Из симпатических постганглионарных нейронов обычно высвобождается норадреналин (взаимодействующий с адренорецепторами типа α_1, α_2, β_1 или β_2), а также нейропептиды. Симпатические постганглионарные нейроны потовых желез высвобождают ацетилхолин. Из парасимпатических постганглионарных нейронов тоже обычно высвобождается ацетилхолин (взаимодействующий с мускариновыми рецепторами типа M1 или M2).

8. Диаметр зрачка реципрокно регулируется симпатической и парасимпатической нервными системами. Симпатические сигналы вызывают расширение зрачка (мидриаз), а парасимпатические – сужение (миоз). Симпатические пути активируются при эмоциональном возбуждении и боли. Парасимпатические пути участвуют в зрачковой реакции на свет и в аккомодации диаметра зрачка.

9. Опорожнение мочевого пузыря зависит от парасимпатических сигналов во время рефлекса мочеиспускания. Посредством симпатического механизма сокращения наружного сфинктера мочеточника выход мочи предотвращается. Рефлекторная реакция мочеиспускания запускается рецепторами растяжения; у здорового взрослого человека этой реакцией управляет центр регуляции, расположенный в мосту мозга.

10. Гипоталамус содержит несколько центров, регулирующих разные виды деятельности организма, в том числе автономные (вегетативные). Это центр теплоотдачи, а также теплообразования и сохранения тепла, центры пищевого поведения (центры потребления пищи и сытости), центры потребления жидкости.

11. Автономные (вегетативные) центры вне гипоталамуса получают информацию о состоянии внутренних органов. Ряд нисходящих путей регулирует висцеральные функции путем активирования автономной нервной системы.

12. Лимбическая система состоит из нескольких корковых и других структур. Она регулирует эмоциональное поведение отчасти посредством активирования автономной (вегетативной) нервной системы.

Вопросы для повторения

1. Всегда ли влияние симпатической и парасимпатической нервной системы бывает взаимно антагонистическим?
2. Каковы функции висцеральных афферентных нервных волокон?
3. Опишите рефлекторный механизм реакции мочеиспускания у здорового взрослого человека.
4. Охарактеризуйте синдром Клювера – Бьюси.



КОРА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ И ВЫСШИЕ ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Высшие функции, отличающие человека, обеспечиваются взаимодействием между различными областями коры больших полушарий, а также между корой и другими отделами головного мозга. Основы некоторых из них рассмотрены ниже.

42.1. КОРА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

Объем коры больших полушарий составляет около 600 см^3, площадь поверхности – 2500 см^2. Ее поверхность состоит из складок — **извилин**. Они разделены канавками; неглубокие называются **бороздами**, глубокие — **щелями**. Благодаря складкам существенно увеличивается площадь поверхности коры. Многие корковые образования скрыты в их глубине (рис. 42.1).

Кора больших полушарий разделена на правое и левое полушария. Кроме того, в ней можно выделить несколько долей: **лобную** (lobus frontalis), **теменную** (lobus parietalis), **височную** (lobus temporalis) и **затылочную** (lobus occipitalis). Они названы так же, как закрывающие их кости черепа (см. рис. 32.2). Лобная и теменная доли разделяются центральной бороздой (sulcus centralis), а от височной доли их отделяет латеральная борозда. Затылочная и теменная доли разделены на медиальной поверхности полушария теменно-затылочной (sulcus parietooccipitalis). На дне латеральной борозды находится еще одна доля – островковая, или **островок** (lobus insularis; insula). На медиальной части полушария, граничащей со стволом мозга, расположена **лимбическая доля**. Ее часть, **гиппокампальная формация**, погружена в височную

Зрительный нерв
Колонна свода
Передняя комиссура (спайка)
Миндалевидное тело
Мамиллярное тело
Свод
Бахромка
Зубчатая извилина
Комиссура свода
Фасциолярная (связочковая) извилина
Серый покров (indusium griseum)
Латеральная продольная полоска
Зрительный тракт
Переднее перфорированное вещество
Крючок (uncus)
Гиппокампальная формация
Мозолистое тело, вентральная сторона
Боковой желудочек
Валик мозолистого тела

Рис. 42.1. Вид на основание мозга после удаления гиппокампальной формации и некоторых других структур (Mettler F. A. *Neuroanatomy*. St. Louis, 1948, Mosby—Year Book)

долю (см. рис. 42.1). На нижней поверхности мозга находится **обонятельная кора**, в состав которой входят обонятельный бугорок, переднее перфорированное вещество (substantia perforata rostralis — переднее продырявленное вещество) и препириформная доля (см. гл. 37).

Деятельность коры двух полушарий мозга координируется благодаря тому, что она связана спайками (комиссурами). Две половины новой коры (neocortex) соединены массивным мозолистым телом (corpus callosum) (см. рис. 32.3). Правая и левая височные доли сообщаются через переднюю (comissura rostralis), две половины гиппокампальной формации — через гиппокампальную (между сводами под мозолистым телом).

42.1.1. Функции долей коры больших полушарий

Теперь никто уже не оспаривает специфичность функций каждой доли коры.

Лобная доля

Одна из главных ее функций — двигательное поведение. Как указывалось в гл. 40, в ней находятся двигательная (моторная), премоторная и дополнительная двигательная области, а также глазодвигательное поле. Они осуществляют планирование (подготовку) и выполнение произвольных движений. Кроме того, в нижней лобной извилине (почти всегда – в левом полушарии, см. далее) расположен **двигательный центр речи (центр Брока)**, доминирующий в отношении речи. Кроме того, ростральная часть префронтальной коры играет главную роль в личностных характеристиках и эмоциональном поведении.

Двусторонние повреждения лобной доли (при заболеваниях либо после хирургического вмешательства – фронтальной лоботомии) сопровождаются дефицитом внимания, затрудненным принятием решений, асоциальным поведением. Одновременно снижается агрессивное поведение и исчезает мотивационно-аффективный компонент боли, несмотря на сохранение болевой чувствительности. В наше время фронтальная лоботомия применяется редко, поскольку для лечения психических заболеваний и хронической боли разработаны новые лекарственные средства.

Теменная доля

Она включает в себя соматосенсорную кору и смежную с ней теменную ассоциативную кору (см. гл. 34). Теменная доля участвует в переработке и осознанном восприятии соматосенсорной информации. Благодаря ее связям с лобной долей соматосенсорная информация влияет на произвольные движения. Зрительные сигналы из затылочной доли поступают в теменную ассоциативную кору и лобную долю, обеспечивая зрительный контроль произвольных движений. Кроме того, соматосенсорная информация может передаваться в речевой центр Вернике доминантного полушария (см. далее). Теменная доля недоминантного полушария нужна для пространственного анализа, о чем свидетельствуют наблюдения за последствиями повреждений мозга (см. гл. 35 и 40).

Затылочная доля

Главная функция этой доли – переработка зрительной информации и зрительное восприятие (см. гл. 35). Затылочные глазодвигательные поля оказывают влияние на движения глаз, а проекции к среднему мозгу участвуют (при рассматривании близких предметов) в управлении их содружественными движениями, сужением зрачка и аккомодацией.

Височная доля

Она выполняет много разнообразных функций. Одна из них – это слух, обеспечиваемый переработкой и восприятием звуковых сигналов (см. гл. 36). Другая функция – переработка вестибулярной информации. В височной доле обнаружено несколько зрительных областей, т.е. здесь осуществляются высшие этапы переработки зрительной информации (см. гл. 35). Например, нижняя височная извилина принимает участие в распознавании лиц. Кроме того, через височную долю проходит петля Мейера, так что повреждение этой доли может задевать эту часть зрительной лучистости. В ее задней области находятся некоторые речевые центры Вернике (см. ниже), поэтому при повреждении височной доли доминантного (в отношении речи) полушария может страдать речь.

Медиальная часть этой доли относится к лимбической системе, участвующей в эмоциональном поведении и управлении автономной (вегетативной) нервной системой (см. гл. 41). Гиппокампальная формация ассоциируется с научением и памятью (см. ниже).

О функциональном назначении каждой доли коры можно судить путем анализа последствий заболеваний и эффектов хирургических вмешательств у людей, а также результатов экспериментов на животных. Еще один подход — это сопоставление характера **эпилептических припадков** с локализацией **очагов эпилептической активности** — участков мозга, в которых генерируются судороги. Например, эпилептическому очагу, находящемуся в двигательной коре, соответствуют судороги контралатеральных участков тела; точная локализация движений определяется соматотопической картой. Очаг в соматосенсорной коре вызывает **эпилептическую ауру** с теми или иными ощущениями. Если очаг в зрительной коре, то больные испытывают зрительные галлюцинации (сверкание, яркие цвета); в слуховой — слуховые (гудение, жужжание, звон); в вестибулярной — головокружение. У больных с очагом в височной коре наблюдаются сложные поведенческие автоматизмы, а при вовлечении обонятельной области — чувство неприятного запаха (унцинатные эпилептические припадки).

42.1.2. Слои и подотделы новой коры

С филогенетической точки зрения кора мозга подразделяется на **архикортекс**, или аллокортекс (archeocortex), **палеокортекс**, или юкстааллокортекс (paleocortex), и **неокортекс**, или изокортекс (neocortex).

Эти филогенетически разные подотделы коры мозга выделены, исходя из их послойного строения (рис. 42.2). Для неокортекса характерны шесть слоев, в архикортексе — только три слоя, а в палеокортексе — от четырех до пяти.

Типы клеток неокортекса

В неокортексе выявлены разнообразные типы клеток. Основные типы — это **пирамидные**, **звездчатые** (т.е. всевозможные непирамидные) и **веретеновидные клетки** (см. рис. 42.2). У пирамидных клеток крупное «пирамидообразное» тело, длинный апикальный дендрит и несколько дендритов в основании (базальные дендриты). Аксон отходит от участка клеточного тела напротив апикального дендрита и спускается в подкорковое белое вещество. По пути через кору он может давать коллатеральные ветви. Нейромедиаторами пирамидных клеток служат возбуждающие аминокислоты (глутамат или аспартат). Звездчатые клетки (часто называемые **клетками-зернами**) — это интернейроны. У них маленькая сома и множество ветвящихся дендритов. Некоторые из этих клеток — возбуждающие; их много в слое IV (см. выше). Их аксоны поднимаются в наружный гранулярный (наружный зернистый) слой. Другие звездчатые клетки — тормозные интернейроны с GABA в качестве нейромедиатора. Веретеновидные (фузиформные) клетки присутствуют в меньшем количестве. У них вытянутое тело, от обоих концов которого отходят дендриты. Эти клетки ориентированы вертикально к поверхности коры мозга.

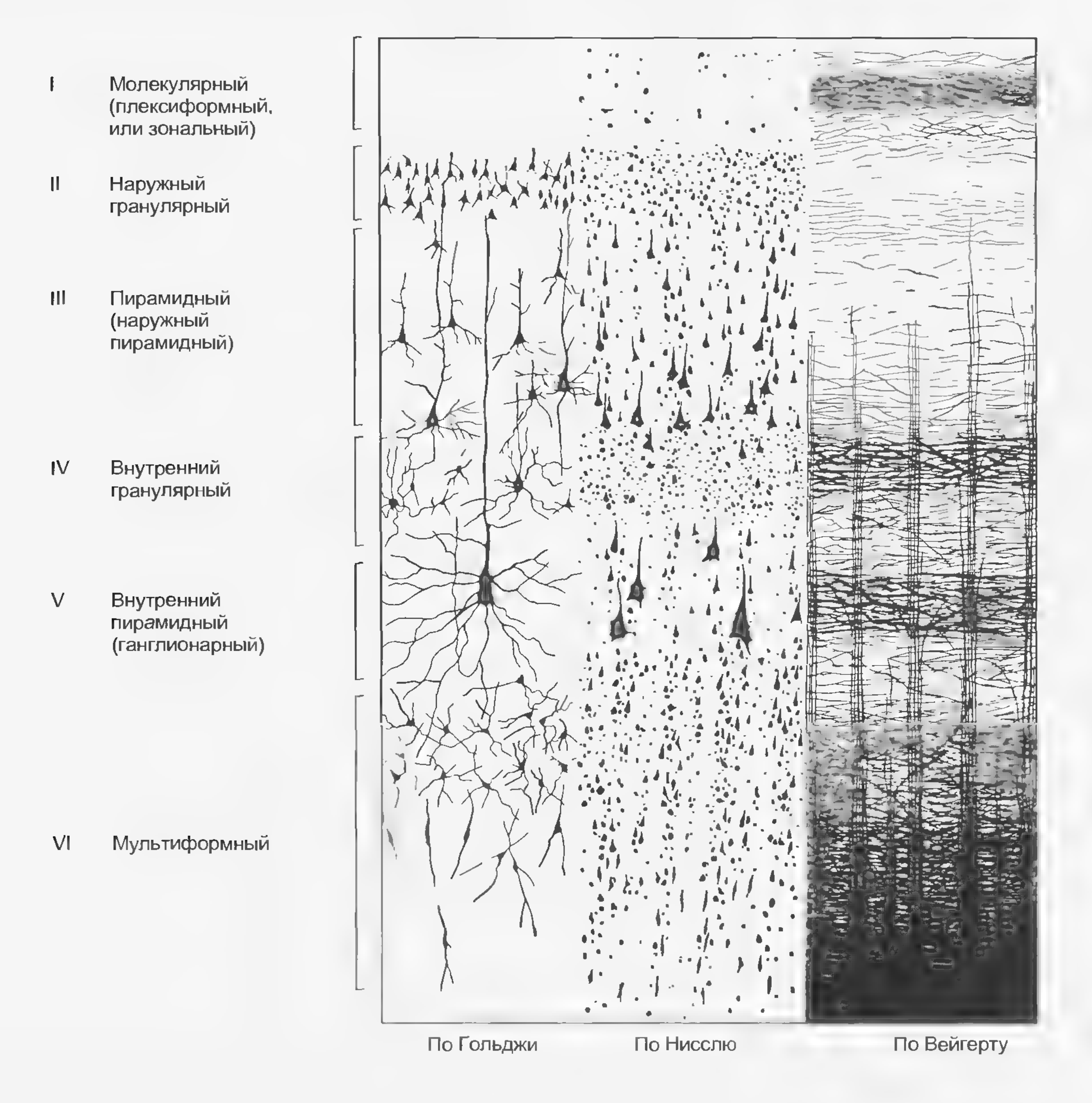


Рис. 42.2. Слои неокортекса. Нейроны окрашены по Гольджи (левый столбец) или по Нисслю (средний столбец). В правом столбце видны мякотные аксоны (специальное окрашивание миелиновой оболочки) Слева указаны номера слоев (Brodal A. *Neurological anatomy*, ed.3. London, 1981, Oxford University Press)

Цитоархитектоника слоев коры мозга

Каждый из шести слоев неокортекса характеризуется определенным набором нейронов (см. рис. 42.2). В слое I (молекулярном) мало клеточных тел, в нем находятся преимущественно терминали аксонов и их синапсы на дендритах. В слое II (наружном гранулярном) густо расположены звездчатые клетки, хотя есть и немного пирамидных. Слой III (наружный пирамидный) состоит, главным образом, из мелких пирамидных клеток. В слое IV (внутреннем гранулярном) больше всего звездчатых клеток, в том числе шипиковых. В слое V (внутреннем пирамидном) преобладают крупные пирамидные клетки. Слой VI (полиформный) содержит пирамидные, веретеновидные, а также клетки других типов.

Миелоархитектоника слоев коры мозга

В коре находятся скопления миелинизированных аксонов, ориентированных горизонтально либо вертикально. Полосы в слоях IV и V, состоящие из них, называются соответственно наружной и внутренней линиями Бейларжера. Зрительная кора, в которой особенно явно выражена наружная линия Бейларжера, более известная как полоса Дженнари, получила из-за этой особенности название стриарной («полосатой») коры. Вертикальные группы аксонов, состоящие из корковых афферентов и эфферентов, проходят через нижние слои коры (см. рис. 42.2). Они вместе с соответствующими клеточными телами составляют, по-видимому, морфологическую основу корковых колонок (см. гл. 34–36 и 40).

Корковые афферентные и эфферентные волокна

Афферентные аксоны образуют синаптические окончания, как правило, в определенном корковом слое; в каком именно — зависит от происхождения аксона. Аналогичным образом эфферентные аксоны из конкретных клеточных слоев проецируются к своим мишеням.

Таламокортикальные афференты от ядер таламуса, дающих специфические корковые проекции, оканчиваются в основном в слоях III, IV и VI. Нейроны других таламических ядер проецируются диффузно к слоям I и II.

Несколько неталамических ядер с диффузными проекциями (в том числе базальное ядро Мейнерта, голубое пятно и дорсальное ядро шва) посылают свои аксоны во все корковые слои. Эти проекции модулируют корковую активность на макроуровне, вероятно, в связи с изменениями общего статуса организма (например, сон или бодрствование). Нейромедиатор клеток базального ядра Мейнерта — ацетилхолин, голубого пятна – норадреналин, дорсального ядра шва – серотонин.

Корковые эфференты берут начало преимущественно от пирамидных клеток. Эти клетки слоев II и III проецируются к другим областям коры ипсилатерально либо контралатерально (т.е. на ту же либо на противоположную сторону). Аксоны пирамидных клеток слоя V спускаются в составе многих нисходящих путей к своим синаптическим мишеням в спинном мозге, стволе мозга, красном ядре и стриатуме. Они также оканчиваются на клетках таламических ядер, а кроме того, посылают диффузные проекции обратно к коре. Пирамидные клетки слоя V образуют кортикоталамические проекции к ядрам таламуса, дающим специфические корковые проекции. Реципрокные таламокортикальные и кортикоталамические взаимосвязи, по-видимому, вносят свой важный вклад в электроэнцефалограмму (ЭЭГ) (см. ниже).

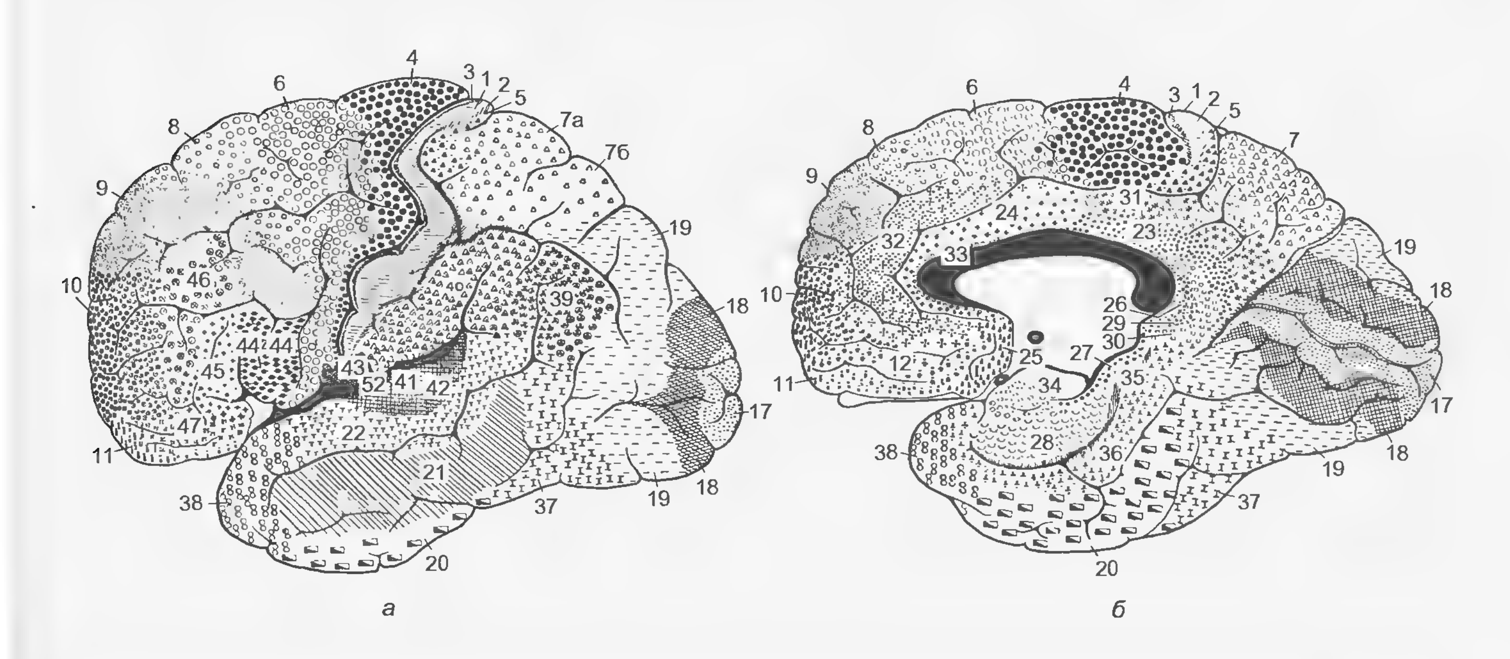


Рис. 42.3. Поля Бродмана в коре больших полушарий человека (Crosby E.C. et al. *Correlative anatomy of the nervous system*, New York, 1962, Macmillan)

Региональные различия структуры неокортекса

На основании различий цитоархитектоники в новой коре различаются несколько отделов. Бо́льшую часть неокортекса можно подразделить на шесть слоев.

Агранулярная кора двигательных областей получила свое название, потому что в ней относительно немного непирамидных клеток и преобладают пирамидные. Это структура, обеспечивающая выход сигналов, так что ее присутствие в двигательной и премоторной областях неудивительно.

Следующий тип корковой структуры содержит небольшое количество пирамидных клеток по сравнению с числом непирамидных. Это **гранулярная кора**, или **кониокортекс** (от греч. konios – пыльный, поскольку гранулярный клеточный слой выглядит на срезах как «запыленная» полоса). Она специализируется на переработке афферентного входа; вполне естественно ее местонахождение в первичных сенсорных областях, соматосенсорной (SI), первичной слуховой и первичной зрительной (стриарной) коре.

Большинство других областей коры не проявляют столь резких структурных вариаций. В них различаются шесть четко разграниченных слоев.

Еще одна структурно-функциональная модель коры мозга была разработана Э. Бродманом (рис. 42.3). На основе подробного анализа цитоархитектоники он разделил кору на 47 полей. Наиболее важные из них: поля Бродмана 3, 1 и 2, объединяемые в виде области SI; поле 4 – первичная двигательная кора; поле 6 – премоторная; поля 41 и 42 – первичная слуховая; поле 17 – первичная зрительная (стриарная). Тщательные исследования подтвердили специфичность полей Бродмана в отношении их связей и функций.

42.1.3. Аллокортекс

Архикортекс вместе с палеокортексом составляют примерно 10 % объема коры мозга человека. В архикортексе три слоя, в палеокортексе четыре – пять. Палеокортекс лежит между архикортексом и неокортексом.

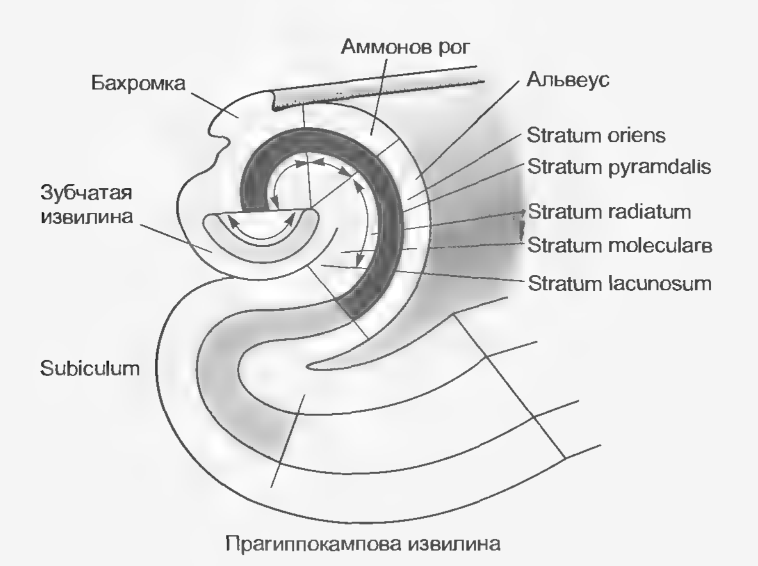
Гиппокампальная формация

Это часть архикортекса. У человека она вложена в височную долю и видна только на разрезе мозга (см. рис. 42.1). Гиппокампальная формация состоит из нескольких частей, в том числе: гиппокамп (cornu Ammonis – аммонов рог); зубчатая извилина (gyrus dentatus); субикулум (subiculum – основание гиппокампа). На поперечном разрезе гиппокампальной формации эти компоненты четко разграничены (рис. 42.4).

В гиппокампе три слоя: молекулярный, пирамидных клеток и полиформный; они аналогичны слоям I, V и VI неокортекса. Можно сказать, что складки гиппокампа инвертированы, поскольку поверхность бокового желудочка выстлана белым веществом (см. рис. 42.4). Это вещество, или альвеус (alveus — лоток гиппокампа), состоит из афферентных и эфферентных волокон гиппокампа. Аксоны альвеуса следуют далее в составе пучка, который называется бахромкой (fimbria – фимбрия); продолжение бахромки – свод (fornix).

Зубчатая извилина тоже включает в себя три слоя. Однако ее средний слой составляют не пирамидные, а гранулярные клетки. Аксоны последних не покидают гиппокампальную формацию, проецируясь на аммонов рог.

Гиппокампальная формация получает свой главный вход от энторинальной коры парагиппокамповой



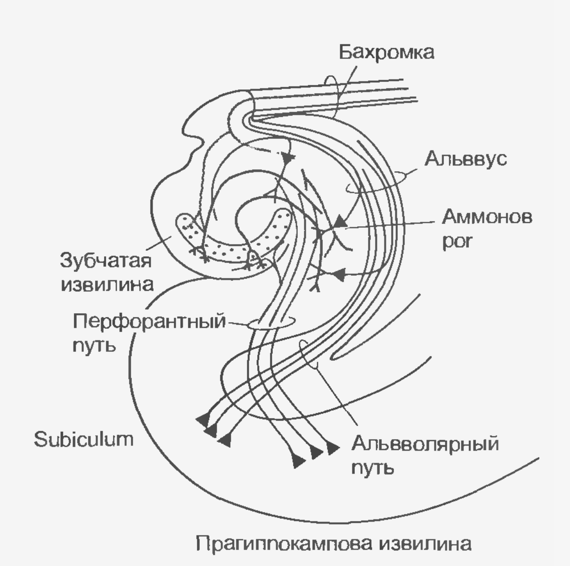


Рис. 42.4. (а) Основные подотделы гиппокампальной формации (*б*) Некоторые связи гиппокампа (Williams P.L., Warwick R. *Functional neuroanatomy of man*. Philadelphia, 1975, W.B.Saunders)

извилины через две основные проекции — перфорантный (прободающий) путь и альвеолярный (от alveus) путь (рис. 42.4, *б*). Важное значение имеют связи, как правило, реципрокные, между пирамидными клетками гиппокампа и следующими структурами: а) ядрами перегородки и мамиллярным телом через свод; б) гиппокампальной формацией другого полушария через свод и комиссуру гиппокампа. В гиппокамп также проецируются клетки гранулярного слоя зубчатой извилины.

42.2. ВЫСШАЯ НЕРВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

42.2.1. Электроэнцефалограмма

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) — это запись ритмической электрической активности коры больших полушарий с помощью электродов, контактирующих с кожей головы. Если электроды наложены непосредственно на поверхность мозга, регистрируется **электрокортикограмма**. В исследованиях на человеке применяется стандартное размещение электродов, которое дает возможность сопоставлять ЭЭГ у одного человека в разное время или у разных людей (рис. 42.5). Электроэнцефалограмма — важный диагностический метод в клинической неврологии, особенно при обследовании больных эпилепсией.

Нормальная ЭЭГ состоит из волн разной частоты. Доминирующая частота зависит от многих факторов: уровень бодрствования, возраст, воздействие лекарств и других веществ, заболевания. У здорового взрослого человека в бодрствующем состоянии, расслабившегося с закрытыми глазами, на ЭЭГ теменной и затылочной областей преобладает ритмическая активность с частотой примерно от 8 до 13 Гц — **α-ритм** (см. рис. 42.5). Когда испытуемый открывает глаза, ЭЭГ десинхронизируется и преобладающая частота возрастает до 13–30 Гц — волны **β-ритма**. У спящего человека наблюдаются δ-волны (**δ-ритм**: 0,5–4 Гц) и θ-волны (**θ-ритм**: 4–7 Гц) (рис. 42.6), о которых пойдет речь ниже.

Волны ЭЭГ возникают в результате чередования возбуждающих и тормозных постсинаптических потенциалов в корковых нейронах при поступлении к ним входов от таламуса и других структур мозга. Ее потенциалы в основном обусловлены внеклеточными токами, проходящими через кору в вертикальном направлении во время генерирования постсинаптических потенциалов в пирамидных клетках. Что касается потенциалов действия, то вызывающие их ионные токи слишком слабы, быстры и несинхронизированы, чтобы их можно было зарегистрировать в виде ЭЭГ.

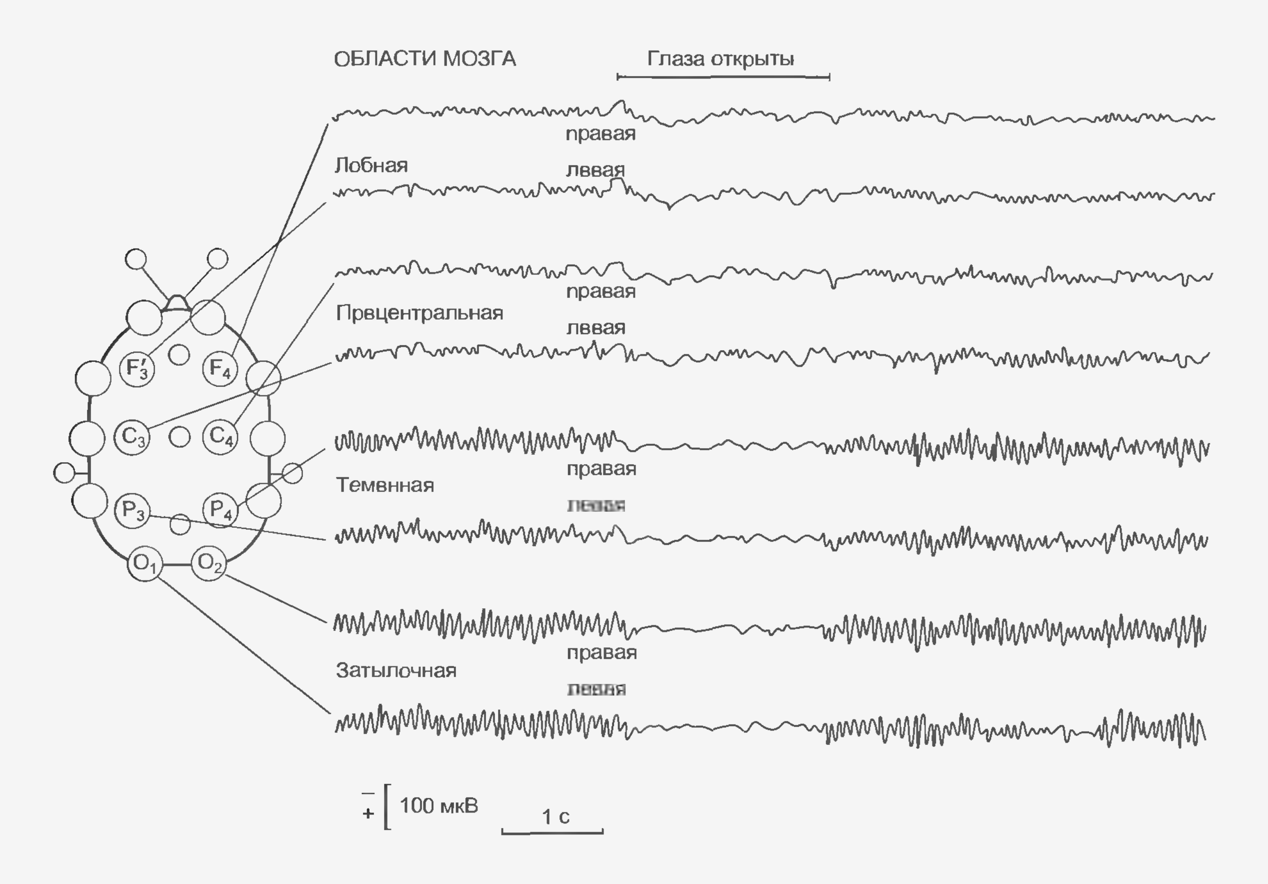


Рис. 42.5. Электроэнцефалограмма здорового бодрствующего человека в состоянии покоя. Одновременное отведение по восьми каналам. Расположение электродов указано. Когда глаза открыты, α-ритм блокируется (Schmidt R. F., editor. *Fundamentals of neurophysiology*, ed. 2. New York, 1978, Springer—Verlag)

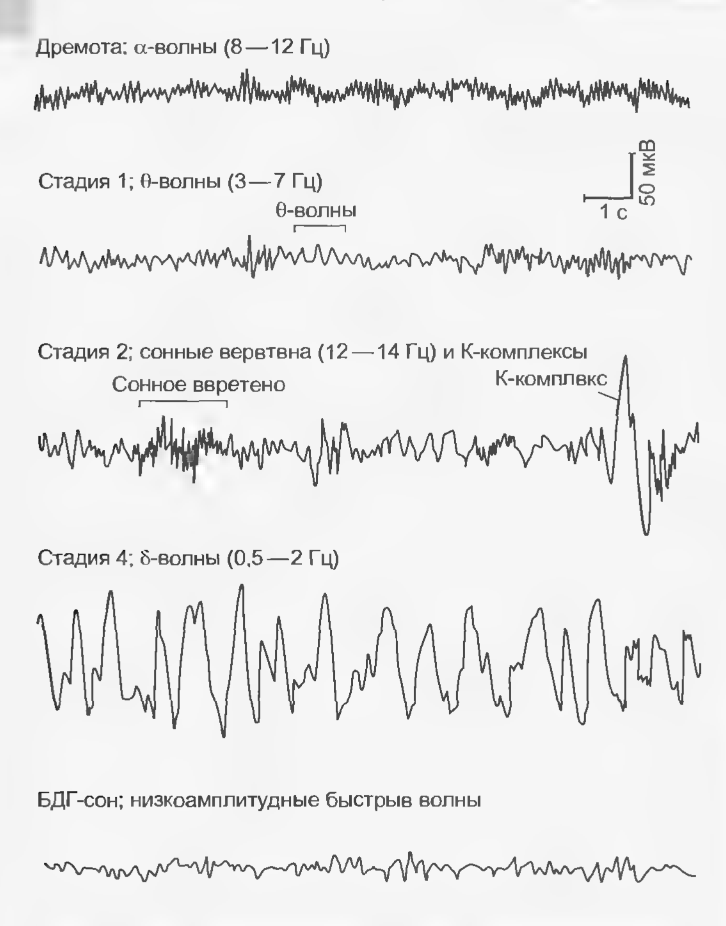


Рис. 42.6. Электроэнцефалограмма человека. Дремота; стадии 1, 2, 4 медленноволнового сна; БДГ-сон (с модификациями по Shepherd G. M. *Neurobiology*. London, 1983, Oxford, University Press)

Хотя короткую волну ЭЭГ иногда называют спайком, речь не идет о настоящих потенциалах действия. Потенциалы, регистрируемые на ЭЭГ, относительно велики (около 100 мкВ). Они отображают организацию многих пирамидных клеток, апикальные дендриты которых выстраиваются параллельно, образуя двухполюсную пластину. Один полюс обращен к поверхности коры, а другой — к подкорковому белому веществу. Заметим, что знак волны ЭЭГ сам по себе не показывает, в каком состоянии — возбуждения или торможения — находятся пирамидные клетки. Например, отрицательный потенциал ЭЭГ может формироваться на поверхности черепа (коры мозга) в результате возбуждения апикальных дендритов либо торможения в области недалеко от сомы нейронов. И наоборот, волна положительного направления возникает как при торможении апикальных дендритов, так и при возбуждении околосоматических областей нейронов.

42.2.2. Вызванные потенциалы

Разнообразные стимулы, вызывающие колебания ЭЭГ, — это так называемые **вызванные потенциалы** коры мозга. Наиболее эффективно они регистрируются от участков черепа непосредственно над стимулируемой областью коры. Так, вызванные потенциалы в ответ на зрительный стимул регистрируются лучше всего над затылочной костью, тогда как соматосенсорные — вблизи от соединения лобной и теменной костей. Вызванные потенциалы — это отображение синаптических потенциалов множества корковых нейронов, а также, иногда, активности подкорковых образований.

Они гораздо ниже, чем волны ЭЭГ. Для относительного увеличения амплитуды вызванных потенциалов применяется **усреднение сигналов**. При этом на фоне ЭЭГ подаются повторные стимулы через регулярные промежутки. Вызванный потенциал возникает с постоянным интервалом после каждого стимула; в это время колебания ЭЭГ могут оказаться как положительными, так и отрицательными. В результате электронного усреднения сигналов волны выравниваются, а амплитуды вызванных потенциалов суммируются.

Вызванные потенциалы используются в клинической неврологии для оценки целостности сенсорных путей, по крайней мере, их участков до первичной сенсорной области коры мозга. Эти потенциалы можно регистрировать у больных в состоянии комы, а также у детей раннего возраста, у которых сенсорные системы нельзя исследовать другим способом. Начальные фазы слуховых вызванных потенциалов отражают активность ствола мозга, следовательно, эти потенциалы могут служить показателями состояния стволовых структур.

42.2.3. Цикл «сон—бодрствование»

Чередование сна и бодрствования относится к целому ряду функций организма, имеющих циркадианную (околосуточную) периодичность (примерно одни сутки). Эндогенный период цикла «сон – бодрствование» — около 25 ч, но в норме он подчиняется смене дня и ночи. Однако цикл нарушается в условиях изоляции человека от внешней среды либо при быстрой смене часового пояса (jet lag).

Поведенческие изменения во время цикла «сон—бодрствование» коррелируют с изменениями ЭЭГ. У бодрствующего человека преобладают **β-волны** (см. рис. 42.5). При этом ЭЭГ **десинхронизирована**, т.е. регистрируется низкоамплитудная высокочастотная активность. Если человек находится в состоянии расслабленного бодрствования с закрытыми глазами, на ЭЭГ преобладают **α-волны** (см. рис. 42.5 и 42.6). Засыпая, мы последовательно испытываем в течение 30 - 45 мин четыре стадии **медленноволнового сна** (их называют стадии 1 - 4) (см. рис. 42.4). На стадии 1 α-волны перемежаются низкочастотными **θ-волнами** (3 - 7 Гц). На стадии 2 происходит дальнейшее замедление ЭЭГ, но медленные волны прерываются **сонными веретенами** — вспышками активности с частотой 12—14 Гц и больши-

ми **К-комплексами** (высокоамплитудными медленными потенциалами). Стадия 3 ассоциируется с **δ-волнами** (0,5 – 2 Гц) и отдельными сонными веретенами. Для стадии 4 характерны δ-волны.

При медленноволновом сне мышцы тела расслаблены, но поза время от времени корректируется. Сердечный ритм, кровяное давление и желудочно-кишечная моторика возрастают. По мере прохождения этих стадий пробуждение становится более трудным. В процессе пробуждения они протекают в обратном порядке.

Примерно каждые 90 мин медленноволновый сон сменяется другой формой, так называемым сном с **быстрыми движениями глаз (БДГ-сон**, или REM-сон от «rapid eye movement»). При БДГ-сне ЭЭГ снова десинхронизируется. Низкоамплитудные быстрые волны во время БДГ-сна похожи на ЭЭГ-активность бодрствующего человека (см. рис. 42.6, нижняя запись). Из-за этого сходства, а также трудности пробуждения в эту фазу сна БДГ-сон получил еще одно название — **парадоксальный**. В это время мышечный тонус полностью утерян, однако в некоторых мышцах происходят быстрые (фазические) сокращения, особенно явно — в глазных мышцах. В результате возникают быстрые движения глаз, которые и послужили основанием для соответствующего термина. Для этой фазы сна свойственны многие автономные (вегетативные) явления: приостановка терморегуляции; миоз; возможна эрекция; время от времени изменяются сердечный ритм, кровяное давление, частота дыхания. В течение каждой ночи бывает несколько эпизодов БДГ-сна. Хотя спящего в эти моменты трудно разбудить, активность мозга обычно повышена. С эпизодами этого сна, как правило, совпадают сновидения.

Соотношение между медленноволновым (не БДГ-сном) и БДГ-сном меняется с возрастом. У новорожденных младенцев примерно половина времени сна приходится на БДГ-сон, тогда как у пожилых он укорачивается. У молодых людей БДГ-сон занимает примерно 20 – 25 % от общей продолжительности сна.

Функциональная роль сна до сих пор недостаточно выяснена. Очевидно, он очень важен, судя по тому, какую значительную часть жизни организм проводит в этом состоянии и к каким серьезным расстройствам здоровья приводит лишение сна. Среди связанных с ним нарушений назовем бессонницу, ночное недержание мочи (энурез), снохождение (сомнабулизм), сонные апноэ и нарколепсию.

Необходимо продолжать изучение механизмов сна. Стимуляция обширной области ретикулярной формации ствола мозга, известной как **активирующая ретикулярная система**, сопровождается пробуждением и низкоамплитудной быстрой ЭЭГ-активностью. Раньше считалось, что сон связан со снижением уровня активности в этой стволовой области. Однако накопились убедительные данные в пользу того, что сон — активный процесс. Так, наркоз на уровне нижнего отдела ствола мозга сопровождается реакцией пробуждения, а стимуляция продолговатого мозга около ядра одиночного тракта индуцирует сон. На основании ряда наблюдений возникло представление, что механизмы сна зависят от нейронных сетей ствола мозга, нейромедиаторами в которых служат серотонин, норадреналин и ацетилхолин. Экспериментально показано, что изменения в содержании этих нейромедиаторов в головном мозге могут влиять на цикл «сон – бодрствование».

Источник циркадианной периодичности в головном мозге — супрахиазмальное ядро гипоталамуса. Оно получает проекции от сетчатки глаз, а его нейроны работают как биологические часы. Разрушение ядра ведет к утере многих биологических ритмов, в том числе цикла «сон – бодрствование».

Аномалии ЭЭГ наблюдаются при ряде патологических состояний. Во время комы на ЭЭГ преобладает δ-активность. Плоская ЭЭГ указывает на **смерть мозга**.

Определенные нарушения ЭЭГ свойственны для **эпилепсии**. Существует несколько форм эпилепсии; примеры изменений ЭЭГ представлены на рис. 42.7. Эпилептические припадки могут быть парциальными (фокальными, очаговыми) либо генерализованными.

Один из видов парциальных припадков возникает в двигательной коре и проявляется локальными сокращениями мышц на противоположной стороне тела. Затем сокращения могут распространяться на другие мышцы, причем распространение соответствует соматотопической последовательности двигательной коры. Сложные парциальные припадки (при **психомоторной эпилепсии**) генерируются в лимбической доле и проявляются иллюзиями и беспорядочной двигательной активностью. Во время парциальных припадков на ЭЭГ могут регистрироваться спайки (рис. 42.7, *в* и *г*).

В генерализованные припадки вовлекаются обширные области мозга и нарушается сознание. Два главных типа генерализованных припадков — это **абсансы (малые припадки** — petit mal) и **тонико-клонические припадки (большие припадки** — grand mal). Абсансы проявляются кратковременной (10—30 с) утратой сознания; на ЭЭГ появляются спайки и волновая активность (комплексы пик — волна) (рис. 42.7, *б*). При тонико-клонических припадках утрата сознания более продолжительна, и если больной стоял, он может упасть. Судороги начинаются с генерализованного повышения мышечного тонуса (**тоническая фаза**) с последующими подергиваниями (**клоническая фаза**). Возможно недержание кала и мочи. На ЭЭГ — судорожная активность.

Спайки (пики) на ЭЭГ, регистрируемые между судорогами, называются **интериктальными**. Сходные явления можно наблюдать экспериментально. Спайки возникают в результате длительных деполяризаций, так называемых **деполяризационных**

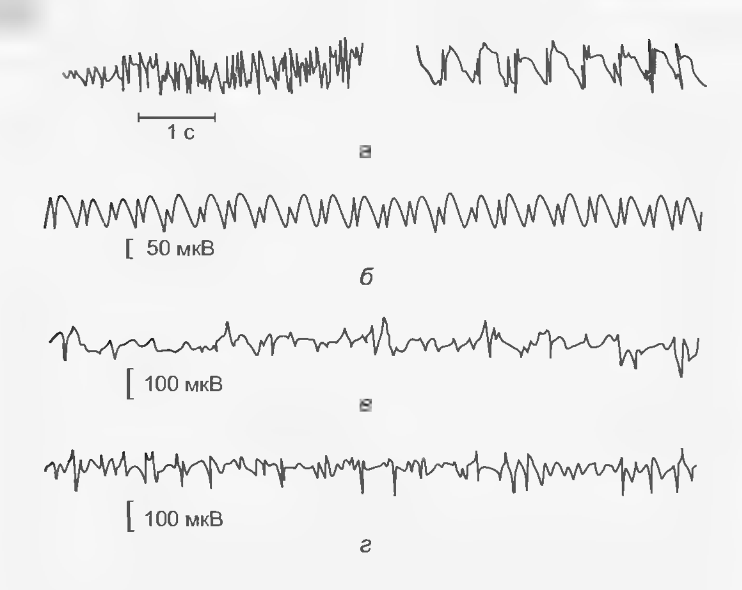


Рис. 42.7. Патологическая ЭЭГ при некоторых формах эпилепсии. (*а*) Электроэнцефалограмма во время тонической (слева) и клонической (справа) фазы тонико-клонического (большого) припадка. (*б*) Спайковые и волновые компоненты малого припадка. (*в*) Электроэнцефалограмма при эпилепсии с очагом в височной доле. (*г*) Фокальные судороги (Eyzaguirre C., Fidone S.J. *Physiology of the nervous system*, ed. 2. Chicago, 1975, Mosby — Year Book)

смещений, которыми запускаются ритмические потенциалы действия в нейронах коры. Им соответствуют определенные процессы в эпилептическом очаге: регенеративные опосредуемые Ca^{2+}-токами дендритные потенциалы действия в корковых нейронах и ослабление тормозных взаимодействий в нейронных сетях коры. Кроме того, в повышение возбудимости коры во время деполяризационных смещений могут вносить вклад полевые электрические потенциалы, а также высвобождение K^+ и возбуждающих аминокислот из гиперактивных нейронов.

42.2.4. Доминирование полушария и речь

У большинства людей за речевую функцию отвечает левое полушарие. Это доказывают следующие факты: 1) после его повреждений нарушается речь (**афазия**); 2) введение в левую сонную артерию быстродействующего средства для наркоза вызывает временную афазию (утерю способности говорить и писать). Повреждения правого полушария и введение анестетика в правую сонную артерию обычно не сказываются существенным образом на речи. Правое полушарие доминантно для других функций. Например, леворукость соответствует его двигательному доминированию. Однако в отношении речи у большинства левшей все-таки доминирует левое полушарие. На дне латеральной щели находится область, называемая **planum temporale**; ее размеры коррелируют с доминированием полушария в отношении речи. У большинства людей planum temporale левого полушария больше, чем правого.

В речевой функции участвуют несколько областей левого полушария. Это **центр речи Вернике** — крупная область в задней части верхней височной извилины недалеко от слуховой коры. Еще один важный центр — **центр речи Брока** — расположен в задней части нижней лобной извилины вблизи от лицевого представительства двигательной коры. Повреждение центра Вернике вызывает **сенсорную афазию**, когда больной с трудом воспринимает услышанную речь или написанный текст, но способен говорить. При поражении центра Брока наблюдается, наоборот, **моторная (двигательная) афазия**. Больные не могут читать и писать, но понимают речь.

При сенсорной афазии человек может нормально слышать и видеть, а при моторной — сохранять нормальное двигательное управление мышцами, обеспечивающими речь или письмо. Таким образом, афазия не связана с нарушениями чувствительности или движений; скорее всего, это дефицит восприятия речи либо подготовки к ее воспроизведению. Однако при достаточно обширном поражении полушария, доминантного в отношении речи, могут возникать смешанные формы афазии: нарушение сенсорного восприятия и паралич части мышц, участвующих в артикуляции речи.

42.2.5. Межполушарный переход информации

Два полушария мозга способны работать относительно независимо, как это показывают исследования речевой функции. Однако для координирования деятельности двух половин организма необходима передача информации между ними. Иначе говоря, одно полушарие должно знать, что делает другое. Значительная доля информации передается через мозолистое тело, хотя некоторая часть — через другие комиссуры (спайки), например, переднюю комиссуру и комиссуры среднего мозга.

Результаты эксперимента, демонстрирующего роль мозолистого тела в передаче информации между полушариями, показаны на рис. 42.8. Животное, у которого зрительная хиазма и мозолистое тело интактны, а левый глаз закрыт, осваивает задачу зрительной дискриминации (рис. 42.8, *а*). Информация поступает в оба полушария через двусторонние связи зрительной хиазмы или мозолистое тело либо по обоим этим путям. При тестировании в ситуации с открытым левым и закрытым правым глазом животное продолжает выполнять задачу, поскольку научение произошло в обоих полушариях. Если до научения была перерезана зрительная хиазма, результат такой же (рис. 42.8, *б*). Отсюда следует, что информация от одного полушария в другое была передана через мозолистое тело. Результат подтверждается в опыте с предварительной (до на-

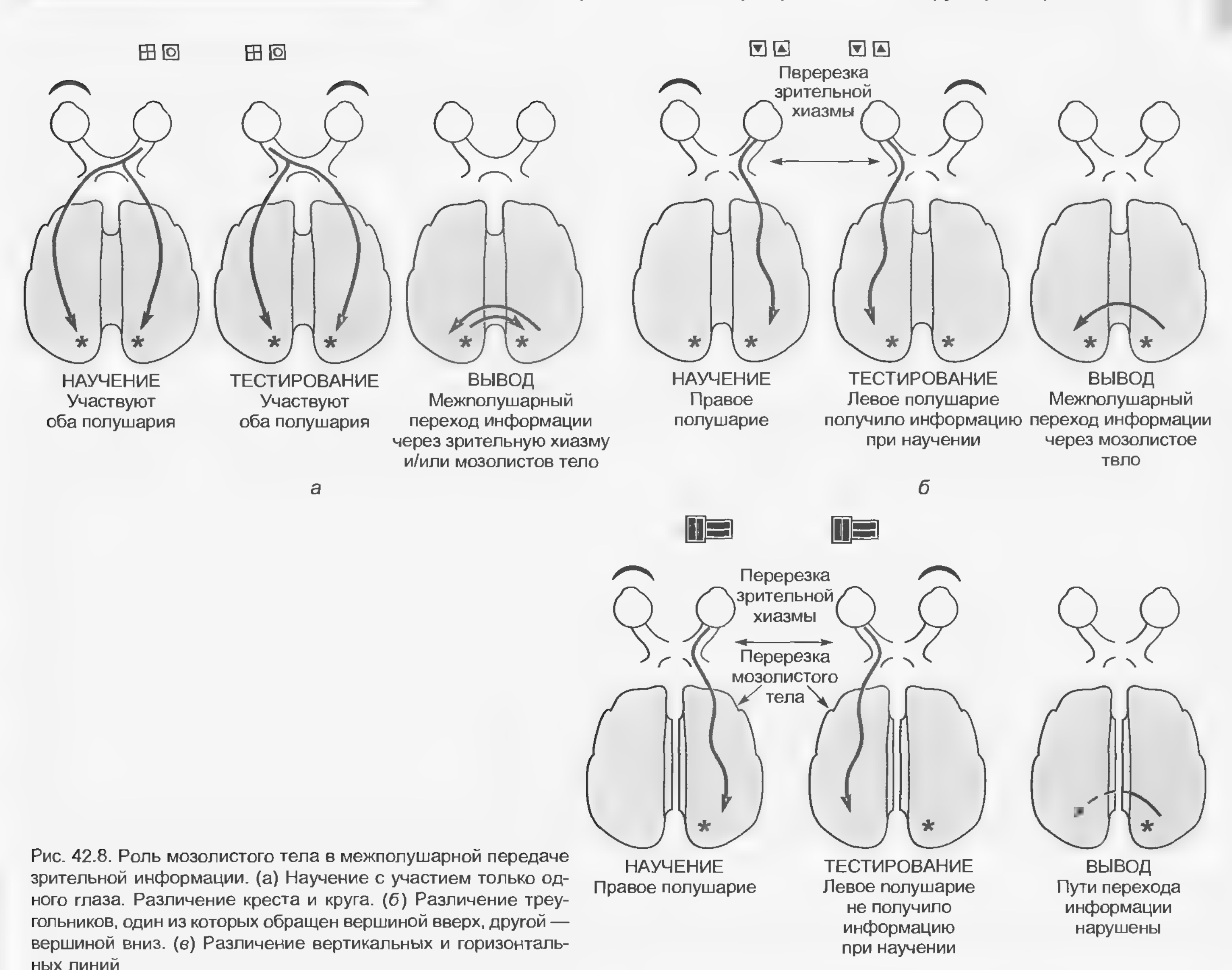


Рис. 42.8. Роль мозолистого тела в межполушарной передаче зрительной информации. (а) Научение с участием только одного глаза. Различение креста и круга. (*б*) Различение треугольников, один из которых обращен вершиной вверх, другой — вершиной вниз. (*в*) Различение вертикальных и горизонтальных линий

учения) перерезкой как зрительной хиазмы, так и мозолистого тела (рис. 42.8, *в*). Теперь информация не передается, так что научение должно происходить в каждом полушарии независимо.

Аналогичные наблюдения сделаны при тестировании испытуемых, перенесших хирургическую операцию рассечения мозолистого тела в лечебных целях, чтобы прекратить межполушарное распространение эпилептических судорог (рис. 42.9). Зрительная хиазма остается интактной. Чтобы направить зрительный сигнал в одно или другое полушарие, испытуемого просят смотреть на точку в центре экрана и на короткое время проецируют изображение предмета (или соответствующее слово) слева или справа от нее. Зрительная информация о предмете поступает только в контралатеральное полушарие. Через отверстие в экране испытуемый ощупывает предметы, но не видит их. Среди них есть те, названия которых проецируются на экран. Обычный человек способен найти нужный предмет любой рукой. Однако больной с расщепленным мозгом может правильно выбрать предмет только той рукой, которая ипсилатеральна по отношению к проецированному слову (т.е. контралатеральной относительно полушария, получившего зрительную информацию). Чтобы рука могла исследовать и распознать нужный предмет, двигательные корковые представительства должны получить зрительную информацию. Однако после рассечения мозолистого тела взаимосвязи зрительных и двигательных областей сохранены только по одну сторону мозга.

Во время другого теста испытуемого просят назвать вслух предмет, который он видит на экране. Больной правильно называет изображение, проецируемое справа от точки фиксации; следовательно, зрительная информация поступила только в левое полушарие (доминантное в отношении речи). Вместе с тем он не может назвать предмет, изображение которого формируется в левой половине поля зрения, потому что в этом случае зрительная информация достигает лишь правого полушария.

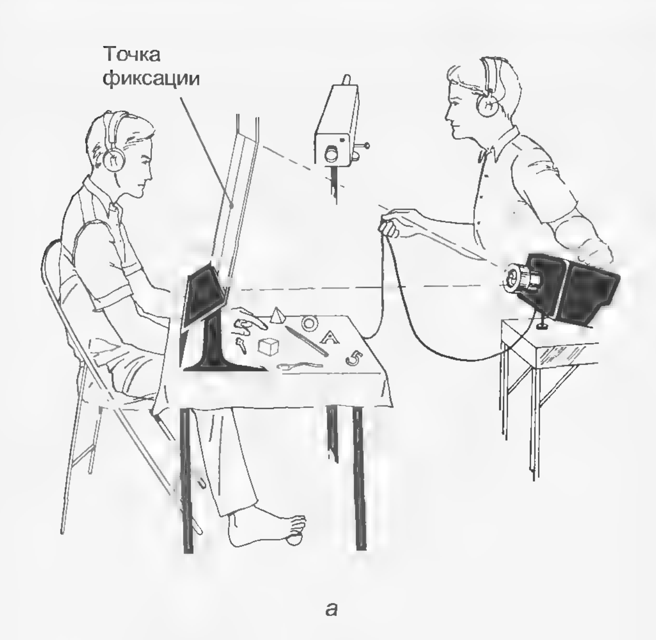
Сходные результаты наблюдались, когда испытуемым с расщепленным мозгом предъявляли раз-

ные стимулы. Например, больной, получивший словесную команду поднять правую руку, легко выполнял это. В самом деле, речевые центры левого полушария посылают в двигательные области той же половины головного мозга сигналы, вызывающие поднимание руки. Однако если больного просили поднять левую руку, это ему не удавалось. Речевые центры левого полушария могут влиять на двигательные центры правого только при сохранении мозолистого тела. Если оно рассечено, то возникает апраксия (неспособность произвольно управлять движениями).

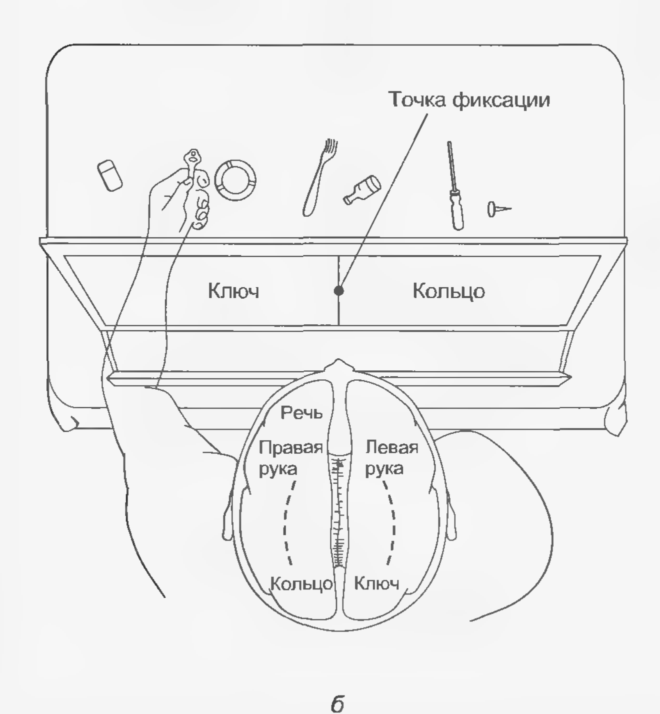
Больные с рассеченным мозолистым телом могут рассказать о соматосенсорных стимулах, нанесенных на правую сторону тела, но не на левую, поскольку информация, поступающая в правые соматосенсорные области коры, не достигает речевых центров.

Тестирование больных с расщепленным мозгом позволяет сравнивать функциональные возможности двух полушарий. Эти больные решают трехмерные головоломки лучше правым полушарием, чем левым; следовательно, правое специализируется на выполнении пространственных задач. С правым полушарием ассоциированы такие функции, как распознавание мимики, жестов, интонаций. Мозолистое тело координирует деятельность двух полушарий. После его рассечения координация исчезает. Например, одеваясь, больной может одной рукой застегивать рубашку, а другой — расстегивать.

Из наблюдений на людях следует поразительный вывод: после разрыва связи полушария могут работать вполне независимо друг от друга. При этом одно пользуется речью, а другое — невербальными средствами коммуникации.



а



б

Рис. 42.9. Тестирование пацивнта с рассеченным мозолистым телом. (*а*) Испытуемый фиксирует взглядом точку на экране, по одну и другую сторону от которой проецируются названия предмвтов. Он может ощупывать, но не видит предметы, названия которых проецируются на экран. (*б*) Реакция левой руки на слово «ключ» в левом поле зрения. Однако испытуемый утверждает, что видит на экране слово «кольцо» (Sperry R.W. In: Schmitt F.O., Worden F.G., editors. *The neuroscience: third study program*. Cambridge, Mass., 1974, MIT Press)

42.2.6. Научение и память

Главные функции высших уровней нервной системы составляют научение и память. Научение — нервный механизм, посредством которого индивидуум изменяет свое поведение в соответствии с опытом. Память – механизм хранения приобретенного при научении.

Типы научения

Процессы научения подразделяются на два больших класса: **неассоциативное** и **ассоциативное**. Неассоциативное научение не подразумевает определенной прямой связи между запоминаемым материалом и другими стимулами. Одна из его разновидностей — **привыкание**, или **габитуация**: это постепенное ослабление ответов на повторяющийся стимул. Очевидно, индивидуум усваивает, что раздражитель не имеет значения для организма. Пример из повседневной жизни — изменение внимания человека к новым часам. Поначалу тиканье часового механизма может вызывать раздражение и мешать сну. Однако после нескольких ночей человек перестает замечать этот звук. К сожалению, может уменьшаться и реакция на утренний звонок будильника.

Другая разновидность неассоциативного научения — **сенситизация**, т. е. повышение вероятности ответа при

повторении сильного и, стало быть, угрожающего стимула. При первом его предъявлении реакция может быть минимальна. Однако если стимул повторяется, ответ увеличивается. Например, после шлепка возрастает вероятность, что ребенок послушается родительского замечания. Таким образом, по сравнению с результатом привыкания (габитуации) научение при сенситизации действует в противоположном направлении, способствуя избеганию стимула.

Ассоциативное научение основывается на формировании связи между двумя стимулами. При **классическом обусловливании** образуется временна́я ассоциация между нейтральным условным стимулом и безусловным стимулом, вызывающим безусловный рефлекторный ответ. Пример классического обусловливания – поведение собак в опытах И.П. Павлова с условными рефлексами. Вид пищи вызывает у голодной собаки безусловный рефлекс слюноотделения. Если предъявлению пищи предшествует звонок, собака усваивает связь между этим звуком и едой. В результате звонок начинает сам по себе вызывать слюноотделение. Если сочетание безусловного (пища) и условного (звонок) раздражителей повторяется с сохранением временно́го соотношения между ними, мозг научается ассоциировать эти два стимула, и тогда предъявление только одного условного стимула станет вызывать безусловную реакцию — слюноотделение. Конечно, если пища перестает регулярно появляться в сочетании со звонком, условная реакция затухает: происходит **угасание** рефлекса.

Следующая разновидность ассоциативного научения — **инструментальное (оперантное) обусловливание**. Его механизм основан на том, что при подкреплении реакции изменяется ее вероятность. Подкрепление может быть положительным (вознаграждение) или отрицательным (наказание). Пример положительного подкрепления: дельфин, выпрыгнув из воды через обруч, получает рыбу. Пример отрицательного: ребенок за плохое поведение отослан в детскую. При положительном подкреплении вероятность реакции повышается, а при отрицательном — снижается.

Экспериментальное исследование механизмов научения

В научении у млекопитающих участвуют сложные нейронные сети, что затрудняет анализ механизмов. Альтернативный подход состоит в изучении его клеточных основ на более простой нервной системе беспозвоночных, в частности, морского моллюска аплизии (Aplysia). Препарат с выделенной связью между индивидуальным сенсорным нейроном и мотонейроном, отвечающим за конкретную двигательную реакцию, позволяет моделировать привыкание (габитуацию), сенситизацию, даже обусловливание.

Такие эксперименты показали, что количество нейромедиатора, высвобождаемого из пресинаптических окончаний сенсорного нейрона, может изменяться во время научения (рис. 42.10). Например, в процессе кратковременной габитуации уменьшается количество медиатора, высвобождаемого при каждом последовательном ответе. Эти сдвиги обусловлены изменениями амплитуды Ca^{2+}-токов, запускающих высвобождение. Причина — уменьшение числа работоспособных («доступных») Ca^{2+}-каналов при ритмическом поступлении потенциалов действия к нервному окончанию. Наблюдается и длительная габитуация, когда уменьшается число синаптических окончаний, а также активных зон высвобождения медиатора в оставшихся терминалях.

При кратковременной сенситизации из окончания интернейрона на пресинаптической терминали может высвобождаться серотонин, который стимулирует аденилатциклазу, тем самым повышая внутриклеточную концентрацию цАМФ. В свою очередь, цАМФ фосфорилирует K^+-каналы, снижая амплитуду K^+-токов и, следовательно, увеличивая продолжительность каждого пресинаптического потенциала действия. Более продолжительные потенциалы действия вызыва-

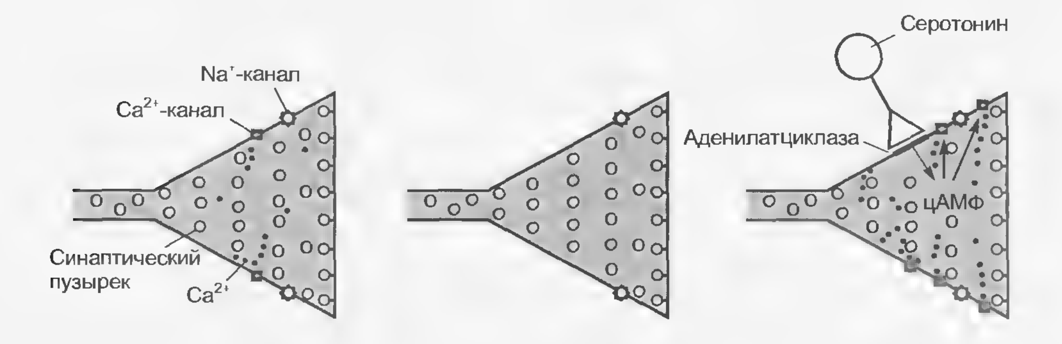


Рис. 42.10. Экспериментальная модель кратковременного научения — привыкания и сенситизации в синапсе аплизии (Aplysia). Слева: синапс в контрольной ситуации. При распространении потенциала действия по нервному окончанию возникает вход Na^+ через натриевые каналы, в результате открываются кальциевые каналы и происходит высвобождение нейромедиатора. Посередине: в процессе ритмической активности уменьшилось количество открываемых кальциевых каналов и, следовательно, снизился уровень высвобождения нейромедиатора. Справа: сильная ритмическая стимуляция активирует серотонинергический интернейрон; серотонин, высвобождаемый из синапса на пресинаптическом окончании, повышает внутриклеточную концентрацию цАМФ; уменьшается количество открываемых калиевых каналов; увеличивается длительность пресинаптического потенциала действия; высвобождается больше нейромедиатора (Kandel E.R., Schwartz J.H. *Principles of neural science*. New York, 1981, Elsevier — North Holland)



Рис. 42.11. Пластические изменения зрительного пути, вызванные закрыванием глаза в начале постнатального развития. Глазодоминантные колонки клеток показаны с помощью радиоавтографии после введения радиоактивной метки в один глаз. Метка поступает в латеральное коленчатое тело, затем происходит ее транснейронный транспорт в стриарную кору. На срезе меченные полосы (более светлые) чередуются с немеченными, т.е. получающими входы от неинъецированного глаза. (*а*) Норма (Hubel D. H., Wiesel T. N. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc. R. Soc. Lond.* B, 198:1, 1977). (*б*) Срез коры мозга животного с монокулярной зрительной депривацией, начатой сразу после рождения. Метку вводили в незакрытый глаз; глазодоминантные колонки этого глаза расширились. В других экспериментах выявлено сужение глазодоминантных колонок для закрытого глаза (LeVay S., Hubel D. H., Wiesel T. N. The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J. Comp. Neurol.* 191:1, 1980)

ют высвобождение большего количество медиатора, что повышает эффективность синаптической передачи и увеличивает постсинаптический ответ. Кроме того, усиливается мобилизация медиатора. При длительной сенситизации увеличивается число синаптических терминалей и активных зон, формируемых пресинаптическими нейронами, а дендриты постсинаптических нейронов обильно ветвятся. Аналогичные явления могут происходить и при ассоциативном обучении.

Длительная потенциация

Еще одна модель научения – это синаптический феномен, называемый **длительной потенциацией** (ДП). Наиболее подробно она исследована на изолированных срезах гиппокампа. Однако ДП выявлена также в неокортексе и других частях нервной системы. Ритмическая активация внутригиппокампальной связи либо афферентного пути к гиппокампу сопровождается увеличением амплитуды ответов пирамидных клеток. Увеличение ответов ДП длится часами in vitro (а in vivo -- даже днями и неделями). Ее формы различны в конкретных синаптических системах. Механизмы повышения синаптической эффективности могут быть пре- или постсинаптическими. В качестве нейромедиаторов в ДП участвуют возбуждающие аминокислоты. Благодаря их взаимодействию с рецепторами N-метил-D-аспартата (т.е. с рецепторами НМДА-типа), возникает входящий постсинаптический Ca^{2+}-ток. Затем вовлекаются каскады вторичных посредников: G-белки, Ca^{2+}/кальмодулинзависимая протеинкиназа II, протеинкиназа G, протеинкиназа C. Эти киназы вызывают фосфорилирование белков и соответственно изменяют состояние рецепторов нейромедиаторов. Из некоторых постсинаптических нейронов высвобождается ретроградный посредник, видимо, оксид азота (либо монооксид углерода), который влияет на пресинаптические окончания, увеличивая высвобождение нейромедиатора. Есть сведения, что в начальной фазе ДП активируются гены, т.е. включается их экспрессия.

В ряде случаев наблюдается ассоциативная ДП: слабый синаптический вход усиливается в результате его сочетания с более сильным входом. Однако она не обязательно бывает ассоциативной. Заслуживает внимания гипотеза, согласно которой ДП составляет основу, по крайней мере, некоторых видов памяти.

Другая форма синаптической перестройки — **длительная депрессия** (ДД). Она происходит в мозжечке, а также в гиппокампе и других областях ЦНС. В индукции ДП и ДД участвуют некоторые общие факторы. Это — вход Ca^{2+} в нейроны и активирование механизмов преобразования (трансдукции) сигналов.

Память

Когда речь идет о хранении информации (уровнях запоминания), полезно различать **кратковременную** и **долговременную память**. Кратковременная обеспечивается текущей нейронной активностью и длится всего лишь несколько минут, удерживая сведения о только что происшедших событиях (например, только что названный номер телефона). Долговременную можно подразделить на промежуточную, которая элиминируется, и продолжительную, устойчивую. Утрата памяти может быть обусловлена разрушением ее самой либо дефектами механизма извлечения из нее информации. Долговременная память связана, очевидно, со структурными изменениями нервной системы, поскольку сохраняется и после воздействий, нарушающих кратковременную.

Для памяти очень важны височные доли. После двустороннего удаления гиппокампальной формации пре-

кращается запоминание новых сведений. Долговременная память при этом не разрушается, но больше не пополняется новыми данными.

Пластичность нервной системы

Повреждение нервной системы индуцирует перестройку нервных путей и, следовательно, сдвиги поведения. Такая перестройка происходит благодаря ее **пластичности**. Оказалось, что ЦНС гораздо пластичнее, чем считалось раньше. Такие вмешательства, как повреждение мозга или сенсорная депривация, сопровождаются изменениями нервных связей. Пластичность особенно высока в развивающемся мозге, но некоторую ее степень сохраняет и зрелый мозг.

В процессе онтогенеза нервной системы пластичность претерпевает изменения на этапах, называемых **критическими периодами**. Так, зрительные связи образуются только до определенного момента индивидуального развития организма. У животных, подвергнутых зрительной депривации, могут сформироваться аномальные зрительные связи (рис. 42.11). Однако этого не происходит, если зрительная депривация началась поздно, через несколько месяцев после рождения животного. Кроме того, ее прекращение на относительно позднем этапе постнатального развития уже не сопровождалось восстановлением нормального зрения. Пластические сдвиги, наблюдаемые в подобных экспериментах, отражают, по-видимому, конкуренцию между аксонами за синаптические контакты с постсинаптическими нейронами. Такая конкуренция характерна для формирующейся нервной системы. Если растущий нервный путь «проиграет», результатом будет неврологический дефект у взрослого организма.

Следствие зрительной депривации в период развития зрительных путей — **амблиопия** соответствующего глаза. Это понижение остроты зрения, которое наблюдается, например, у детей со страбизмом (косоглазием) из-за относительной слабости одной из наружных глазных мышц. Кроме того, амблиопия может быть следствием катаракты либо не откорректированной миопии.

Пластические сдвиги возможны также после травмы мозга у взрослого человека. После повреждения ЦНС происходит спраутинг с образованием новых аксонов. Однако они не всегда обеспечивают восстановление нормальной функции, а многие нервные пути вообще не регенерируют. Дальнейшие исследования пластичности нервной системы крайне нужны для того, чтобы повысить эффективность лечения при заболеваниях и травмах нервной системы.

Резюме

1. В составе коры больших полушарий можно выделить доли по расположению извилин и борозд. У каждой доли свои функции, о которых можно судить по последствиям экспериментальных повреждений у животных и клиническим наблюдениям на больных эпилепсией.

2. Кора больших полушарий подразделяется на неокортекс (новая кора), архикортекс (первичная кора) и палеокортекс (древняя кора). В неокортексе различают, как правило, шесть слоев; в остальных отделах коры число слоев меньше.

3. В неокортексе находятся клетки разного типа: пирамидные нейроны, обеспечивающие выход сигналов из коры, и несколько видов интернейронов. Пирамидные клетки высвобождают в качестве нейротрансмиттера возбуждающую аминокислоту, а тормозные нейроны являются GABAергическими.

4. Специфичные таламокортикальные афферентные волокна оканчиваются в средних слоях и в слое VI; диффузно распределяющиеся таламокортикальные афференты образуют синапсы в слоях I и VI. Эфферентные волокна от слоев II и III проецируются к другим областям коры; эфференты от слоя V направляются ко многим подкорковым мишеням, в том числе спинному мозгу, стволу и стриатуму, а также распределяются к таламическим ядрам; эфференты от слоя VI идут к специфичным таламическим ядрам.

5. Структура коры варьирует в разных ее областях. Агранулярная структура (1 тип) обнаружена в двигательных областях, тогда как гранулярная (кониокортекс, или тип 5) — в первичных сенсорных областях. Кроме того, в неокортексе выявлены гомотипические участки. Вариациям корковой структуры соответствуют поля Бродмана — функционально дискретные области. В архикортексе три слоя, выявляемые в гиппокампе и зубчатой извилине

6. Характеристики ЭЭГ зависят от цикла «сон – бодрствование», заболеваний и других факторов. Ритмы ЭЭГ – это α-, β-, δ- и θ-волны. Она отображает синаптическую активность пирамидных клеток. Вызванные потенциалы коры (изменения ЭЭГ в ответ на разнообразные стимулы) являются ценными клиническими показателями передачи сенсорных сигналов.

7. Сон — активный процесс, обеспечиваемый стволом мозга. Циркадианный ритм «сон – бодрствование» задается супрахиазмальным ядром. Существуют две основные формы сна — медленноволновый и с быстрыми движениями глаз (БДГ-сон). Период медленноволнового сна можно разделить на последовательные стадии 1 – 4, каждая с определенными характеристиками ЭЭГ. На период БДГ-сна приходится большинство сновидений.

8. Анализ ЭЭГ помогает диагностировать разные формы эпилепсии. Судороги ассоциируются с деполяризационными колебаниями мембранного потенциала пирамидных клеток, которые обусловлены дендритными Ca^{2}

-спайками и ослаблением механизмов торможения.

9. Левое полушарие у большинства людей является доминантным в отношении речи. Поле Вернике ответственно за понимание речи, а поле Брока — за ее воспроизведение.

10. Переход информации из одного полушария в другое осуществляется через мозолистое тело. Оно координирует деятельность двух половин мозга. Правое полушарие преобладает над левым в том, что касается распознавания объемных предметов, лиц, жестов, интонаций.

11. Научение бывает неассоциативным и ассоциативным. Есть две разновидности неассоциативного научения – привыкание (габитуация) и сенситизация. К ассоциативному обучению относятся классическое и инструментальное (оперантное) обусловливание. Кратковременные сдвиги научения связаны с изменениями эффективности синаптической передачи, длительные — с изменениями количества синапсов.

12. Длительная потенциация опосредована повышением синаптической эффективности, которое продолжается в течение периода от нескольких часов до недель и в котором задействованы как пре-, так и постсинаптические процессы.

13. Существует несколько видов памяти: краткосрочная (несколько минут), память о недавних событиях и долговременная. Кроме того, есть механизм извлечения информации из памяти. Память о недавних событиях обеспечивается гиппокампом.

14. Повреждения нервных путей на ранних этапах индивидуального развития приобретают постоянный характер после определенного критического периода и приводят к неврологическим дефектам во взрослом организме.

Вопросы для повторения

1. Каковы функции основных долей головного мозга?
2. Каким образом регистрируется ЭЭГ и что означают ее колебания?
3. Как выявлять вызванные потенциалы, принимая во внимание значительную вариабельность и низкую амплитуду индивидуальных ответов?
4. Каковы особенности БДГ-сна, отличающие его от других фаз сна?
5. Опишите моторную и сенсорную афазии.



ROBERT M. BERNE



MATTHEW N. LEVY

Раздел VII

ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ



СИСТЕМА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Кровеносная и лимфатическая, эндокринная и нервная системы являются основными системами организма, координирующими жизненные процессы и взаимодействующими между собой. Нервная система осуществляет коммуникацию, эндокринные железы регулируют определенные функции организма. Кровеносная система доставляет к тканям необходимые вещества, распределяет их и удаляет побочные продукты обмена веществ. Кровеносная система также принимает участие в работе гомеостатических механизмов, таких как регуляция температуры тела, поддержание баланса жидкости в организме, регулирование снабжения клеток кислородом и питательными веществами при различных физиологических состояниях организма.

Сердечно-сосудистая система, выполняющая эти задачи, состоит из насоса (сердце), системы распределяющих и собирающих трубок (кровеносные сосуды) и обширной системы тонких сосудов, обеспечивающих быстрый обмен веществ между тканями и сосудами (капилляры). В настоящей главе мы рассмотрим функции этих компонентов сосудистой системы и их контролирующие механизмы (с собственными способами регуляции и балансами). Регулируя поступление крови к тканям, эти механизмы способны удовлетворять меняющиеся потребности различных тканей в соответствии с различными физиологическими и патологическими состояниями.

О функциях составных частей кровеносной системы подробно рассказывается в следующих главах. В настоящей главе дается лишь общий функциональный обзор этой системы.

43.1. СЕРДЦЕ

Сердце состоит из двух последовательных насосов: один насос проталкивает кровь через легкие для обеспечения обмена кислорода и углекислого газа (**легочная циркуляция**, или **легочный круг кровообращения**), а через другой кровь движется ко всем остальным тканям тела (**системная циркуляция**). Кровь может двигаться через сердце только в одном направлении. Ее одностороннее движение через сердце обеспечивается соответствующим устройством створок клапанов. Хотя сердечный выброс имеет прерывистый характер, к тканям тела (на периферию) кровь движется сплошным (непрерывным) потоком за счет растяжения аорты и ее ветвей во время сокращения желудочков (**систола**) и за счет эластической тяги стенок крупных артерий при поступательном проталкивании крови во время релаксации желудочков (**диастола**).

43.2. КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ

Кровь быстро движется через аорту и ее артериальные ветви. По мере приближения к периферии эти ветви суживаются, их стенки становятся тоньше. Также меняются и гистологические характеристики тканей стенок сосудов. Аорта является преимущественно эластической структурой, тогда как стенки периферических артерий содержат больше мышечной ткани, а в стенках артериол преобладает мышечный слой (рис. 43.1).

В крупных артериях сопротивление, производимое трением, относительно невелико, и давление в них

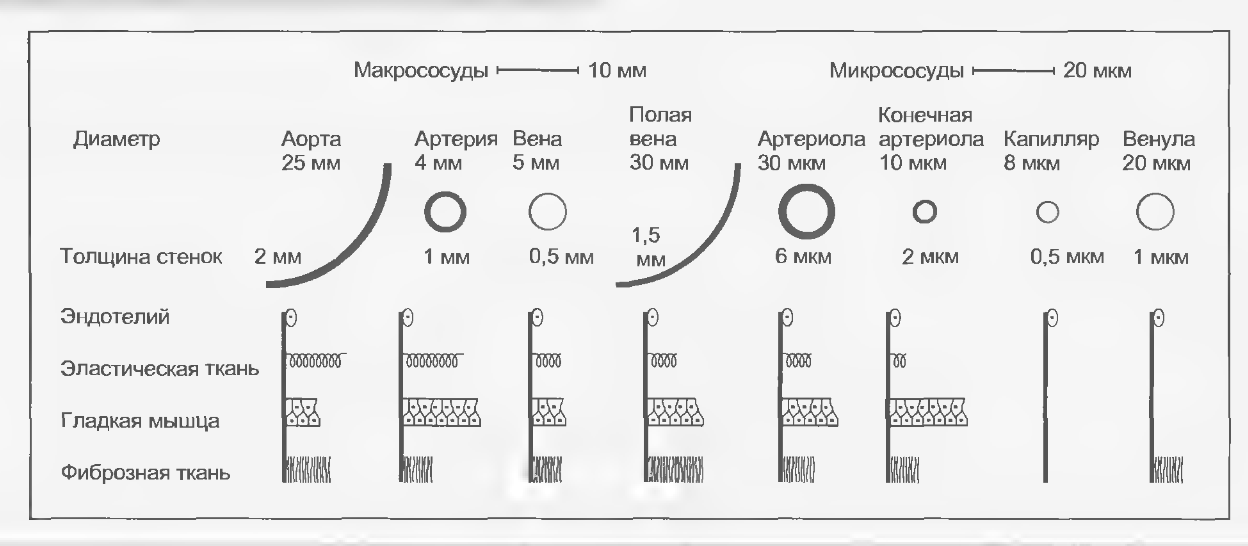


Рис. 43.1. Внутренний диаметр, толщина стенок и соответствующее количество основных компонентов стенок различных кровеносных сосудов, формирующих систему кровообращения. Поперечные разрезы сосудов не изображены на данной шкале из-за огромной разницы в размерах — от аорты и полых вен до капилляра (из Burton A.C.: *Physiol. Rev.* 34:619, 1954)

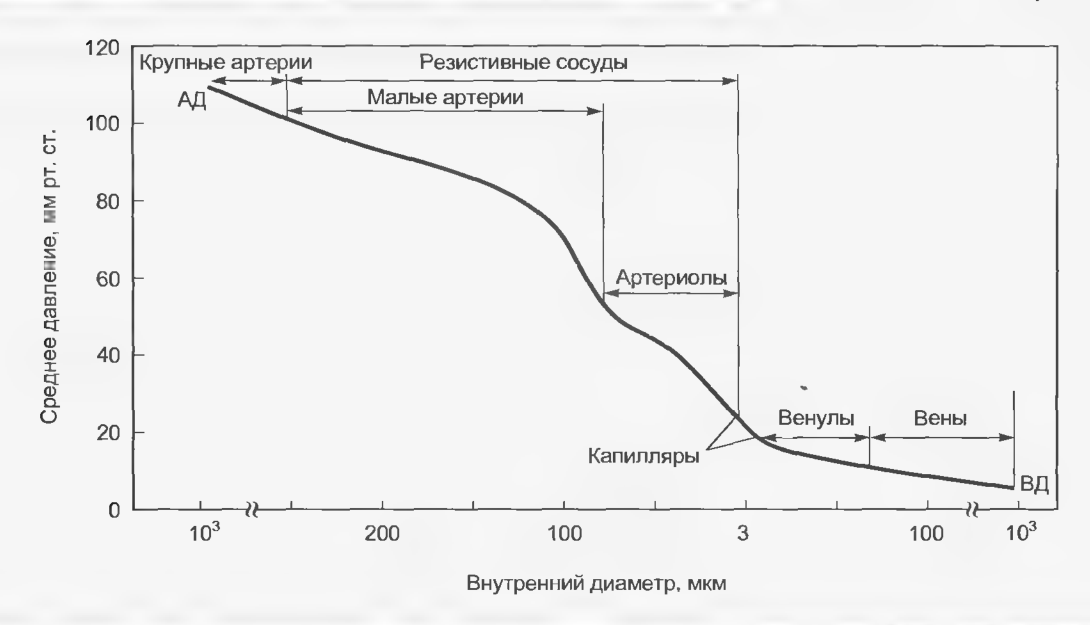


Рис. 43.2. Падение давления при движении крови по сосудистой системе в защечном мешке хомяка. АД — среднее артериальное давление; ВД — венозное давление (из David M. J. et al: *Am. J. Physiol.* 250:H291, 1986)

лишь в незначительной степени ниже, чем в аорте. Малые артерии, с другой стороны, оказывают движению крови умеренное сопротивление. Максимальное сопротивление кровоток встречает в артериолах, которые иногда называют «кранами» сосудистой системы. Таким образом, ***наибольшее падение давления происходит в окончаниях малых артерий и артериолах*** (рис. 43.2). Изменение силы сокращений круговых мышц этих малых сосудов позволяет регулировать приток крови к тканям и помогает контролировать артериальное кровяное давление.

Помимо понижения давления, в артериолах происходит изменение характера движения крови с пульсирующего на равномерный (рис. 43.3). **Пульсация артериального кровотока**, вызванная прерывистым выбросом крови из сердца, демпфируется на капиллярном уровне за счет сочетания двух факторов: растяжимости крупных артерий и сопротивления, производимого трением, в малых артериях и артериолах.

У пациентов, страдающих гипертиреозом **(болезнью Грейвса)**, повышение уровня основного обмена веществ часто сочетается с расширением артериол. Снижение их сопротивления уменьшает демпфирование пульсации артериального давления, что проявляется в виде пульсации крови в капиллярах, которую можно наблюдать в ногтевых ложах у пациентов, страдающих этим заболеванием.

От каждой артериолы отходит много капилляров. Общая площадь поперечного сечения капиллярного русла весьма значительна несмотря на то, что площадь поперечного сечения отдельного капилляра меньше площади отдельной артериолы. В результате скорость кровотока в капиллярах значительно снижается подобно тому, как замедляется течение воды на широких участках реки (см. рис. 43.3). В капиллярах создаются идеальные условия для обмена веществ между кровью и тканями путем диффузии, так как они состоят из коротких трубок со стенками толщиной всего в одну клетку и скорость кровотока в них низкая.

Возвращаясь из капилляров к сердцу, кровь проходит через венулы, затем через вены бóльшего размера.

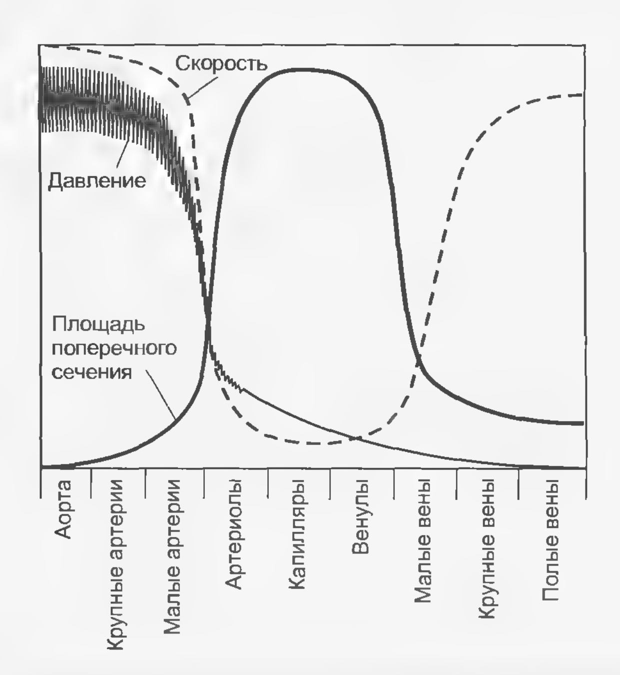


Рис. 43.3. Изменение давления в разные фазы сердечной деятельности, скорость движения крови и площадь поперечного сечения кровеносных сосудов в различных отделах сосудистой системы. Важными особенностями здесь являются: обратная зависимость между скоростью движения крови и площадью поперечного сечения сосудов, наибольшее падение давления в малых артериях и артериолах и максимальная площадь поперечного сечения у капилляров при минимальной скорости движения крови в капиллярах

Таблица 43.1

Размеры сосудов у собаки массой 20 кг

Сосуды	Количество	Общая площадь поперечного сечения, см^2	Общий объем крови, %
Системные:			
аорта	1	2,8	11
артерии	40 — 110 000	40	
артериолы	2,8 · 10^6	55	
капилляры	2,7 · 10^9	1357	5
венулы	1 · 10^7	785	67
вены	660 100 — 110	631	
полые вены	2	3,1	
Легочные:			
артерии и артериолы	1 — 1,5 · 10^6	137	3
капилляры	2,7 · 10^9	1357	4
венулы и вены	1 · 10^6 — 4	210	5
Сердце:			
предсердия	2		5
желудочки	2		

Давление внутри этих сосудов постоянно уменьшается, пока кровь не достигнет правого предсердия (см. рис. 43.2). Ближе к сердцу количество вен уменьшается, меняются толщина и строение их стенок (см. рис. 43.1), уменьшается общая площадь поперечного сечения венозного русла, а **скорость движения крови** увеличивается (см. рис. 43.3). Заметьте, что скорость кровотока фактически обратно пропорциональна площади поперечного сечения сосудов на любом участке сосудистой сети (см. рис. 43.3).

Данные на примере собаки массой 20 кг (табл. 43.1) показывают, что число сосудов от аорты до капилляров возрастает примерно в 3 млрд раз, а общая площадь поперечного сечения сосудов увеличивается примерно в 500 раз. Бóльшая часть крови, содержащейся в сосудах большого круга кровообращения, находится в венах и венулах (67 %); лишь 5 % от ее общего объема — в капиллярах и 11 % — в аорте, артериях и артериолах. Напротив, кровь, содержащаяся в малом легочном круге кровообращения, почти поровну делится между артериальными, капиллярными и венозными сосудами. Площадь поперечного сечения полых вен больше, чем у аорты, поэтому скорость движения крови в полых венах ниже, чем в аорте (см. рис. 43.3).

43.3. СЕРДЕЧНЫЙ ЦИКЛ

Кровь, поступающая в правый желудочек из правого предсердия, прокачивается в систему легочных артерий под давлением, равным в среднем $^1/_7$ давления в



Рис. 43.4. Схематическое изображение параллельного и последовательного расположения сосудов, формирующих кровеносную систему. Капиллярные русла обозначены тонкими линиями, соединяющими артерии (в правой части рисунка) с венами (в левой части). Дугообразные утолщения вблизи капилляров обозначают артериолы (резистивные сосуды) (из Green H.D.: In Glasser O., editor: *Medical physics*, vol 1, Chicago, 1944, Mosby—Year Book)

артериях большого круга кровообращения. Затем она проходит через легочные капилляры, где освобождается от углекислого газа и поглощает кислород. Обогащенная кислородом кровь возвращается через легочные вены в левое предсердие и прокачивается левым желудочком на периферию, завершая, таким образом, цикл.

При нормальном кровообращении в здоровом организме общий объем крови остается постоянным, и увеличение объема крови в одном участке должно сопровождаться его уменьшением в другом. Тем не менее, распределение циркулирующей крови по различным участкам тела определяется сердечным выбросом левого желудочка и состоянием сократительной способности резистивных сосудов (артериол), расположенных в этих участках.

Система кровообращения состоит из последовательно и параллельно расположенных каналов (рис. 43.4). Такое расположение, подробно описанное в следующих главах, оказывает значительное влияние на показатели сопротивления сосудов, давления и движения крови в кровеносных сосудах.

Резюме

1. Кровеносная система состоит из насоса (сердце), системы распределяющих и собирающих трубок (кровеносные сосуды) и обширной системы тонких сосудов, обеспечивающих быстрый обмен веществ между тканями и кровью.

2. Наибольшее сопротивление движению крови и, как следствие, наибольшее падение давления в артериальной системе наблюдается на уровне малых артерий и артериол.

3. Пульсация давления демпфируется за счет эластичности стенок артериол и сопротивления, производимого трением в малых артериях и артериолах, так что движение крови в капиллярах преимущественно равномерное (не пульсирующее).

4. Скорость движения крови обратно пропорциональна общей площади поперечного сечения сосудов на любом участке сосудистой системы.

5. Большая часть крови, содержащейся в сосудах большого круга кровообращения, находится в венозной части.

Вопросы для повторения

1. Какие физические характеристики артериол позволяют им устанавливать величину артериального кровяного давления и регулировать распределение кровотока?

2. Почему бóльшая часть крови, находящейся в общей кровеносной системе, содержится в венах и венулах?

3. В каких участках большого круга кровообращения скорость движения крови наибольшая, а в каких – наименьшая? Почему?

4. Почему движение крови носит пульсирующий характер в артериях большого круга кровообращения и равномерный (не пульсирующий) в капиллярах и венозной системе?



ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА

ГЛАВА

В XVIII в. Л. Гальвани (L. Galvani) и А. Вольта (A. Volta) показали, что электрические явления вовлечены в процесс спонтанных сокращений сердца. В 1855 г. Р. А. фон Келликер (R.A. von Kölliker) и П. Мюллер (P. Müller) обнаружили, что при соприкосновении нерва препарата иннервированной скелетной мышцы с бьющимся сердцем лягушки скелетная мышца сокращалась при каждом сокращении сердца. Исследователи сделали вывод, что спонтанное возбуждение сердца генерировало достаточную электрическую активность для того, чтобы возбудить двигательные нервные волокна и стимулировать скелетную мышцу.

Электрические процессы, которые в норме происходят в сердце, инициируют сердечные сокращения. Нарушения электрической активности могут вызывать серьезные, а иногда и летальные нарушения сердечного ритма.

44.1. ТРАНСМЕМБРАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ

Для изучения электрической деятельности отдельных клеток сердца исследователи вводят внутрь них микроэлектрод. Микроэлектрод присоединяется к прибору, который измеряет разность потенциалов между внутренней и внешней средой клетки. Изменения потенциала, отводимого от типичного мышечного волокна желудочка, показаны на рис. 44.1, *а*. Когда два электрода помещены в раствор электролита рядом с полоской покоящейся сердечной мышцы, то между ними не регистрируется разность потенциалов (линия *а*). В точке *b*, когда один из электродов введен внутрь мышечного волокна сердца (см. рис. 44.1), измерительный прибор мгновенно регистрирует разность потенциалов (V_m) между внутренней и внешней стороной клеточной мембраны. Потенциал внутри клетки примерно на 90 мВ ниже, чем у окружающей среды. Эта электроотрицательность внутренней среды покоящейся клетки по отношению к наружной также присуща скелетной и гладкой мышцам, нервам и большинству клеток тела.

В точке *с* клетка желудочка возбуждается электрическим стимулятором, и клеточная мембрана быстро деполяризуется. Во время деполяризации разность потенциалов фактически меняет знак таким образом, что потенциал внутри клетки превышает наружный приблизительно на 20 мВ. Быстрое **нарастание** потенциала действия обозначается как **фаза 0**. За нарастанием мгновенно следует короткий период частичной **ранней реполяризации (фаза 1)** и затем **плато (фаза 2)**, которое удерживается приблизительно от 0,1 до 0,2 с. Мембрана за-

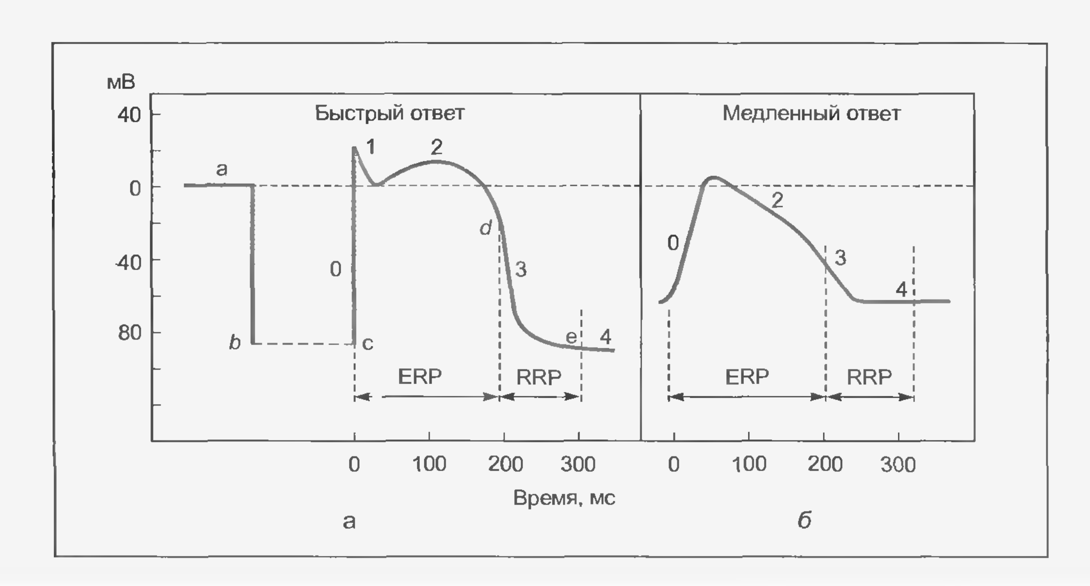


Рис. 44.1. Изменения трансмембранного потенциала, отводимого от сердечных волокон с быстрым и медленным ответом в изолированной сердечной ткани, помещенной в раствор электролита. (*а*) Во время *а* микроэлектрод был в растворе, который окружает сердечное волокно. Во время *b* он вошел в клетку. Во время *с* возник потенциал действия в волокне, в которое введен микроэлектрод. Время от *с* до *d* представляет собой фазу абсолютной рефрактерности или эффективный рефрактерный период (ERP), а время от *d* до е — относительный рефрактерный период (RRP). (*б*) Потенциал действия, отводимый от сердечного волокна с медленным ответом. Обратите внимание на то, что по сравнению с волокном, в котором был зарегистрирован быстрый ответ, потенциал покоя медленного волокна менее негативен, нарастание (фаза 0) потенциала действия менее крутая, амплитуда потенциала действия меньше, фаза 1 отсутствует и относительный рефрактерный период продолжается в значительной мере и в течение фазы 4, после того как волокно полностью реполяризовалось

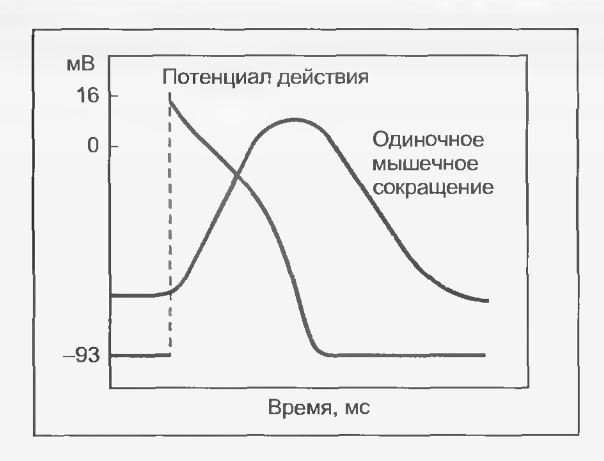


Рис. 44.2. Временные взаимоотношения между развиваемой силой и изменениями трансмембранного потенциала тонкой полоски миокардиальной ткани, выделенной из желудочка (с изменениями из Kavaler F., Fisher V. J., Stuckey J. H.: *Bull. N. Y. Acad. Med.* 41:592, 1965)

тем реполяризуется **(фаза 3)** до тех пор, пока поляризация снова не достигнет (в точке *е*) состояния покоя **(фаза 4)**. **Окончательная реполяризация** (фаза 3) развивается более медленно, чем деполяризация (фаза 0).

Взаимосвязь между электрическими событиями в мышце сердца и сокращением сердечной мышцы показана на рис. 44.2. Быстрая деполяризация (фаза 0) наступает перед началом нарастания силы сокращения, а завершение реполяризации приблизительно совпадает с пиком силы сокращения. Релаксация мышцы происходит главным образом во время фазы 4 потенциала действия. Продолжительность сокращения коррелирует с продолжительностью потенциала действия.

44.1.1. Основные типы потенциалов действия сердца

В сердце наблюдаются два основных типа потенциалов действия, которые показаны на рис. 44.1. Первый тип, **быстрый ответ**, возникает в нормальных миоцитах предсердий и желудочков и специализированных проводящих волокнах **(волокна Пуркинье сердца)**. Другой тип потенциала действия, **медленный ответ**, встречается в **синоатриальном узле (SA)**, области естественного водителя ритма сердца, и **атриовентрикулярном узле (AV)**, специализированной ткани, проводящей импульсы сердца из предсердий в желудочки.

Быстрые ответы могут превращаться в медленные при определенных патологических состояниях. Например, при ишемической болезни сердца, когда участок сердечной мышцы лишен своего нормального кровоснабжения. В результате повышается концентрация K^+ в межклеточной жидкости, окружающей пораженные мышечные клетки, за счет его утечки из плохо перфузируемых (иначе **ишемических**) клеток. Потенциалы действия в некоторых из этих клеток могут тогда трансформироваться из быстрых ответов в медленные. Экспериментально вызванный переход быстрого ответа в медленный показан на рис. 44.14.

Как видно из рис. 44.1, потенциал покоя мембраны (фаза 4) быстрого ответа значительно более отрицателен, чем потенциал покоя медленного ответа. Кроме этого, крутизна нарастания (фаза 0), амплитуда потенциала действия и величина овершута быстрого ответа больше, чем у медленного ответа. Амплитуда потенциала действия и крутизна нарастания являются важными факторами, определяющими то, как быстро будет распространяться потенциал действия. В ткани сердца с медленным ответом потенциал действия проводится более медленно, чем в ткани сердца с быстрым ответом. К тому же проведение возбуждения, скорее всего, будет заблокировано в сердечной ткани с медленным ответом, а не в ткани с быстрым ответом. Медленное проведение и склонность к блоку проведения увеличивает вероятность развития некоторых нарушений ритма.

44.1.2. Ионная основа потенциала покоя

Различные фазы потенциала действия сердца связаны с изменениями в проницаемости клеточной мембраны в основном для ионов натрия, калия и кальция. Изменение проницаемости мембраны меняет движение ионов через нее. Проницаемость мембран для определенного иона, трансмембранная разность его концентрации и трансмембранная разность электрических потенциалов определяют общее количество ионов, которое будет диффундировать через мембрану. Изменения проницаемости достигаются открытием и закрытием ионных каналов, специфичных для индивидуальных ионов.

Как и для всех остальных клеток тела, концентрация ионов калия внутри кардиомиоцита ($[K^+]_{in}$) гораздо выше, чем его концентрация вне клетки ($[K^+]_{out}$) (рис. 44.3). Противоположный концентрационный градиент существует для ионов натрия и кальция. Значения экстраклеточной и внутриклеточной концентрации Na^+, K^+, Ca^{2+} и равновесных потенциалов (этот термин будет определен в дальнейшем в этой главе) для этих ионов представлены в табл. 44.1.

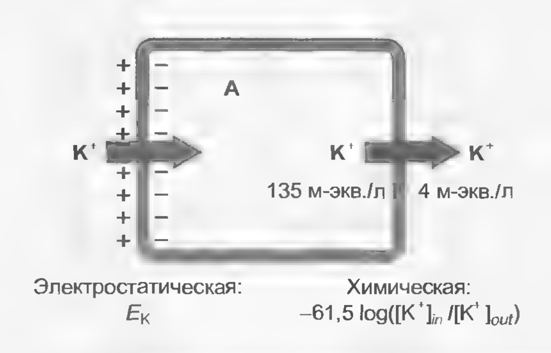


Рис. 44.3. Баланс химических и электростатических сил, действующих на мембрану покоящейся клетки сердца. Оценка базируется на отношении внутриклеточной и внеклеточной концентраций K^+ как 34:1 и существовании недиффундирующего аниона (A⁻) внутри, а не снаружи клетки

Таблица 44.1

Внутриклеточные и внеклеточные концентрации ионов и потенциалы равновесия мышечных клеток сердца

Ион	Внеклеточная концентрация, мМ	Внутриклеточная концентрация, мМ*	Равновесный потенциал, мВ
Na	145	10	70
K^+	4	135	-94
Ca^{2+}	2	10^{-4}	132

* Внутриклеточные концентрации подсчитаны по свободным концентрациям в цитоплазме.

С изменениями из Ten Eick R. E., Baumgarten C. V., Singer D. H.: *Prog. Cardiovasc. Dis.* 24:157, 1981.

В покое клеточная мембрана относительно проницаема для K^+, но значительно менее проницаема для Na^+ и Ca^{2+}. Таким образом, K^+ стремится диффундировать из клетки наружу по направлению калиевого концентрационного градиента, как это показано с правой стороны клетки на рис. 44.3.

Любой поток K^+, который происходит во время фазы 4, идет в основном через специфические **K^+-каналы**. В мембранах клеток сердца есть несколько типов K^+-каналов. Некоторые из них регулируются (т. е. открываются и закрываются) в зависимости от трансмембранного потенциала, в то время как другие регулируются химическим сигналом (например, внеклеточной концентрацией ацетилхолина). Один из специфических K^+-каналов, через который K^+ проходит во время фазы 4, является потенциалуправляемым и представляет собой K^+-канал аномального выпрямления с током входящего направления. Ток через этот тип ионных каналов обозначается как I_{K1} и далее будет рассмотрен более подробно (см. рис. 44.8). Сейчас лишь необходимо знать, как этот ток образуется. Многие анионы (обозначены как A^-), такие как внутриклеточные протеины, не способны диффундировать наружу вместе с K^+ (см. рис. 44.3). Следовательно, K^+, диффундируя из клетки, оставляет непроникающие A^- внутри нее. Дефицит катионов, таким образом, приводит к тому, что внутреннее содержимое клетки становится электроотрицательным. В результате положительно заряженные ионы K^+ притягиваются внутрь нее негативным внутриклеточным потенциалом, как это показано с левой стороны клетки на рис. 44.3.

Таким образом, две противоположные силы участвуют в перемещении K^+ через клеточную мембрану. Химическая сила, основанная на концентрационном градиенте, приводит к общей диффузии K^+ наружу. Противоположная сила основана на электростатических различиях внутри и снаружи клетки. Если система пришла в равновесие, то химическая и электростатическая силы будут равны. Это равновесие выражается **уравнением Нернста** для калия:

$$E_K = -61{,}5 \log([K^+]_{in}/[K^+]_{out}).$$

Правая сторона уравнения представляет разность химических потенциалов, а выражение слева, E_K, представляет электростатическую разность потенциалов, которая была бы на клеточной мембране, если бы K^+ был единственным ионом, способным диффундировать. E_K – **равновесный потенциал для калия**.

Если измеренные значения концентраций $[K^+]_{in}$ и $[K^+]_{out}$ для клеток миокарда млекопитающих подставить в уравнение Нернста, то значение E_K будет равно приблизительно –95 мВ (см. табл. 44.1). Эта величина несколько отрицательнее, чем фактически измеренный потенциал покоя в кардиомиоцитах. Таким образом, потенциал, который стремится вывести K^+ из покоящейся клетки наружу, невелик. Фактический потенциал покоя чуть менее отрицателен, чем прогнозируемый, поскольку клеточная мембрана слабо проницаема и для других ионов, в особенности для Na^+. В клетках сердца, находящихся в состоянии покоя, соотношение сил, действующих на Na^+, противоположно соотношению сил, действующих на K^+. Внутриклеточная концентрация $[Na^+]_{in}$ значительно меньше, чем внеклеточная концентрация $[Na^+]_{out}$. Потенциал равновесия для натрия E_{Na}, согласно уравнению Нернста, составляет примерно +70 мВ (см. табл. 44.1).

Следовательно, в равновесном состоянии электростатическая сила порядка 70 мВ, действующая изнутри клетки и более позитивная, чем снаружи, необходима для уравновешивания химического потенциала по Na^+. Однако, как мы уже видели, фактический мембранный потенциал покоя миоцитов составляет приблизительно –90 мВ. Следовательно, как химическая, так и электростатическая силы действуют так, чтобы внеклеточный Na^+ прошел внутрь клетки. Тем не менее поток Na^+ через мембрану внутрь клетки мал, потому что мембрана покоящейся клетки слабо проницаема для Na^+. Однако этого малого входящего тока Na^+ достаточно, чтобы сделать величину потенциала (V_m) на внутренней стороне мембраны, находящейся в состоянии покоя, чуть менее отрицательной величины (E_K), полученной из уравнения Нернста для K^+ (рис. 44.4).

Зависимость V_m от проводимостей и внутриклеточной, и внеклеточной концентраций K^+, Na^+ и других ионов описывается **уравнением суммарной проводимости**, которое рассматривалось в разд II. Из этого уравнения следует, что относительные (не абсолютные) мембранные проводимости по Na^+ и K^+ определяют потенциал покоя. В покоящейся клетке сердца проводимость для $K^+(g_K)$ примерно в 100 раз выше, чем проводимость для $Na^+(g_{Na})$. Поэтому уравнение суммарной проводимости сводится в основном к уравнению Нернста для K^+. Из-за того, что g_{Na} столь мала в покоящейся клетке, изменения внешней концентрации Na^+ на V_m значительно не влияют (рис. 44.5).

Когда отношение $[K^+]_{in}/[K^+]_{out}$ экспериментально уменьшается повышением $[K^+]_{out}$ в суспензии миоцитов, регистрируемое значение V_m почти равно значению E_K, полученному из уравнения Нернста (см. рис. 44.4). Для внеклеточных концентраций K^+ порядка 5 мМ и

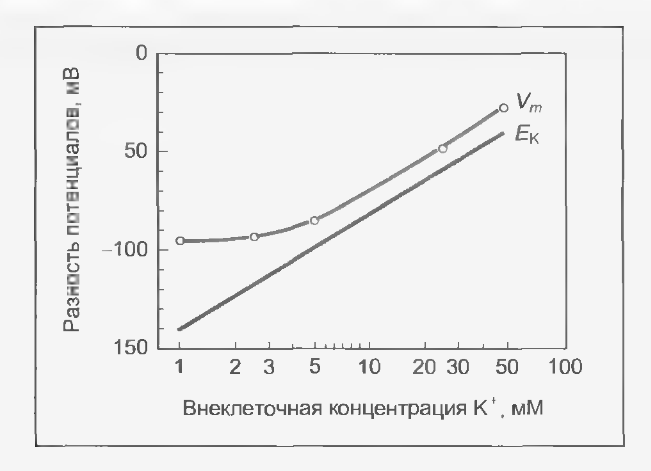


Рис. 44.4. Трансмембранный потенциал (V_m) мышечного волокна сердца изменяется пропорционально концентрации калия во внешней среде. Прямая линия (E_K) представляет изменение трансмембранного потенциала согласно уравнению Нернста для калия (с изменениями Page E.: *Circulation* 26:582, 1962 с разрешения American Heart Association)

выше измеренные значения почти соответствуют расчетным. Измеренные значения только немного меньше значений, вытекающих из уравнения Нернста потому, что g_K значительно больше, чем g_{Na}. Тем не менее, для значений $[K^+]_{out}$ около 5 мМ и ниже g_K снижается по мере того, как убывает $[K^+]_{out}$. В то время как g_K уменьшается, эффект g_{Na} на трансмембранный потенциал становится соответственно более значимым, как это и следует из уравнения суммарной проводимости. Это изменение g_K объясняет большие отклонения значений измеряемого V_m от значений, вытекающих из уравнения Нернста, для K^+ при низком уровне $[K^+]_{out}$.

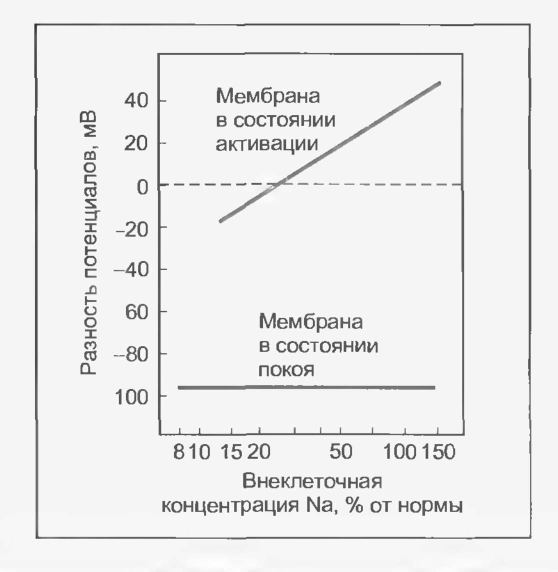


Рис. 44.5. Концентрация натрия во внешней среде является определяющим фактором амплитуды потенциала действия в сердечной мышце (верхняя линия), но весьма незначительно влияет на потенциал покоя (нижняя линия) (с изменениями из Weidmann S.: *Elekirophysiologie der Herzmuskelfaser*, Bern, 1956, Verlag Hans Huber)

44.2. ИОННАЯ ОСНОВА БЫСТРОГО ОТВЕТА

44.2.1. Фаза 0: нарастание потенциала действия

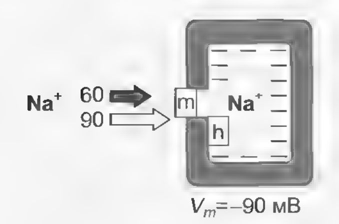
Любой стимул, который резко изменяет потенциал покоя мембраны до критического значения (названного **порогом**), приводит к развитию потенциала действия. Характеристики потенциалов действия с быстрым ответом показаны на рис. 44.1, *а*. Быстрая деполяризация (фаза 0) почти исключительно связана с входом Na^+ в кардиомиоцит за счет резкого увеличения g_{Na}. **Амплитуда** потенциала действия (изменение потенциала во время фазы 0) изменяется линейно в зависимости от логарифма $[Na^+]_{out}$, как показано на рис. 44.5. Когда $[Na^+]_{out}$ уменьшается от нормальных значений около 140 мМ до значений около 20 мМ, клетка перестает быть возбудимой.

Физические и химические силы, ответственные за эти трансмембранные перемещения Na^+, схематически изображены на рис. 44.6. Когда мембранный потенциал покоя, V_m, внезапно изменяется до порогового уровня около –65 мВ, то свойства клеточной мембраны резко изменяются. Na^+ входит в кардиомиоциты через существующие в мембране селективные **быстрые Na^+-каналы**. Эти каналы можно заблокировать токсином рыбы иглобрюха, **тетродотоксином**. Многие лекарства, которые используются для лечения определенных нарушений сердечного ритма (**сердечные аритмии**), также действуют, блокируя эти быстрые Na^+-каналы.

Характер прохождения Na^+ через эти быстрые каналы говорит о том, что его поток контролируется двумя типами **ворот** в каждом канале. Одни из них, **m-ворота**, стремятся открыть канал, когда V_m становится менее отрицательным. Именно поэтому они получили название **активационных ворот**. Другие ворота, **h-ворота**, стремятся закрыть канал, когда V_m становится менее отрицательным, и поэтому называются **инактивационными воротами**. Обозначения «m» и «h» были впервые введены А.Л. Ходжкиным и А.Ф. Хаксли в их математической модели проведения импульса по нервным волокнам.

Как мы уже видели, V_m покоящейся клетки составляет примерно –90 мВ. На рис. 44.6, *а* показано, что m-ворота закрыты, а h-ворота широко открыты. Внутренняя часть клетки электроотрицательна по отношению к наружной части, так как концентрация Na^+ снаружи клетки больше, чем внутри. Поэтому как химическая, так и электростатическая силы направлены так, чтобы перенести Na^+ внутрь клетки.

Электростатическая сила с разностью потенциалов в 90 мВ на рис. 44.6, *а* обозначена белой стрелкой. Химическая сила, возникающая за счет разницы в концентрации Na^+ внутри и снаружи клетки, обозначена красной стрелкой. При разнице концентраций Na^+ порядка 130 мМ разность потенциалов в 60 мВ (где внутренняя часть более позитивна, чем внешняя) необходима для



Во время фазы 4 химическая (60 мВ) и электростатическая (90 мВ) силы благоприятствуют входу Na^+ из внеклеточного пространства. Однако приток ничтожен, потому что активационные (m) ворота закрыты

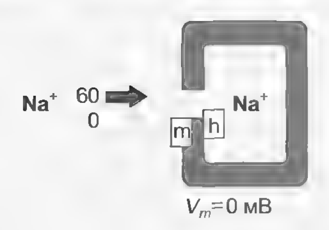
а

Na⁺ 60 65 m h Na⁺

V_m=–65 мВ

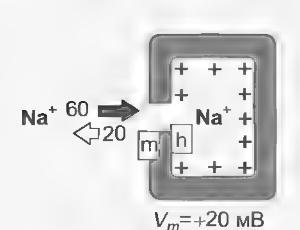
Если V_m доведен до значений около –65 мВ, то m-ворота начинают распахиваться и Na^+ входит в клетку. Это уменьшает отрицательный заряд внутри нее, и еще большее количество Na^+-каналов открывается, что ускоряет втекание Na^+. Изменение в V_m также инициирует закрытие инактивационных (h) ворот, которое происходит более медленно, чем открытие m-ворот

б



Быстрый вход Na^+ резко уменьшает негативность V_m. По мере того как V_m приближается к 0, электростатическая сила, притягивающая Na^+ в клетку, нейтрализуется. Тем не менее, он продолжает входить в клетку из-за существенного концентрационного градиента и V_m становится положительным

в



Когда V_m имеет позитивное значение порядка 20 мВ, Na^+ продолжает входить в клетку, потому что диффузионные силы (60 мВ) превышают противостоящие электростатические (20 мВ). Вход Na^+, тем не менее, медленный, потому что общая движущая сила мала и многие из инактивационных ворот уже закрылись

г

Na⁺ 60 30 h m Na⁺

V_m=+30 мВ

Когда V_m достигает значений около 30 мВ, все h-ворота закрыты и вход Na^+ прекращается. Они остаются закрытыми до первой половины фазы реполяризации, и клетка абсолютно рефрактерна в течение всего этого периода. Во время второй половины фазы реполяризации m- и h-ворота достигают состояния, представленного на а, и клетка становится относительно рефрактерной

д

Рис. 44.6. Воротные свойства натриевого канала в мембране клетки сердца в течение фазы 4 (а) и в течение различных стадий нарастания потенциала действия (от *б* к *д*). Показано расположение m- и h-ворот у быстрых Na^+-каналов при различных уровнях V_m. Электростатические силы обозначены белыми стрелками, а химические (диффузионные) — красными

того, чтобы сбалансировать химическую силу или силу диффузии, согласно уравнению Нернста для Na^+. Таким образом, результирующая химическая сила, которая способствует движению Na^+ внутрь (красные стрелки на рис. 44.6), эквивалентна разности потенциалов в 60 мВ. В покоящейся клетке суммарная электрохимическая сила, способствующая движению Na^+ внутрь, составляет 150 мВ (рис. 44.6, *а*). Однако m-ворота закрыты, и проводимость клеточной мембраны в покое для Na^+ низка. Следовательно, в состоянии покоя перемещение Na^+ в клетку фактически не происходит.

Любой стимул, который делает V_m менее негативным, стремится открыть m-ворота и, таким образом, активировать быстрые Na^+-каналы. Величина отдельно взятого потенциала, необходимого, чтобы открыть m-ворота и, таким образом, активировать Na^+-каналы, слегка варьируется от одного канала клеточной мембраны к другому. По мере того как V_m прогрессивно становится менее отрицательным, открывается все большее число m-ворот и приток Na^+ ускоряется (рис. 44.6, *б*). Вход Na^+ в клетку нейтрализует некоторые отрицательные заряды внутри клетки и, таким образом, делает V_m еще менее негативным. Последовательное изменение V_m продолжает открывать еще большее количество m-ворот и увеличивает входящий Na^+-ток. Этот процесс называется **регенеративным**. Когда V_m достигает значений порядка –65 мВ, оставшиеся m-ворота быстрых Na^+-каналов стремительно открываются, пока фактически все m-ворота не станут открытыми (см. рис. 44.6, *б*).

Стремительное открытие m-ворот быстрых Na^+-каналов ответственно за большое и резкое увеличение проводимости Na^+(g_{Na}), которое происходит в фазу 0 (нарастание) потенциала действия (рис. 44.7). Быстрый вход Na^+ объясняет крутизну нарастания потенциала действия. Максимальная скорость изменения V_m варьирует от 100 до 200 В/с в клетках миокарда и от 500 до 1000 В/с в волокнах Пуркинье. Хотя Na^+, который входит в клетку в течение одного потенциала действия, изменяет V_m больше, чем на 100 мВ, фактическое количество Na^+, поступающее в клетку, настолько мало, что получающееся в результате изменение в его внутриклеточной концентрации не может быть измерено. Следовательно, химическая сила остается фактически постоянной и только электростатическая сила изменяется на всем протяжении потенциала действия. Обратите внимание, что на рис. 44.6 размеры красных стрелок (обозначающие химическую силу в 60 мВ) остаются постоянными, в то время как белые стрелки изменяются по величине и направлению.

По мере того как Na^+ стремительно входит в клетку сердца в течение фазы 0, отрицательные заряды внутри клетки нейтрализуются и V_m постепенно становится менее отрицательным. Когда V_m падает до нуля (рис. 44.6, *в*), электростатическая сила, необходимая для перемещения Na^+ в клетку, перестает существовать. Тем не менее, пока быстрые Na^+-каналы открыты, он продолжает поступать в клетку из-за большого концентрационного градиента. Это пролонгирование входящего Na^+ тока приводит к тому, что внутренняя часть клетки становится заряженной положительно (рис. 44.6, *г*). Эта реверсия полярности мембраны и есть так называемый **овершут** потенциала действия сердца. Такая реверсия электростатического градиента будет, конечно, способствовать ограничению входа дополнительного Na^+ (см. рис. 44.6, *г*). Тем не менее, на протяжении всего времени, когда направленные внутрь химические силы превосходят направленные вовне электростатические, результирующий поток Na^+ направлен внутрь, хотя скорость, с которой он поступает в клетку, уменьшается.

Входящий Na^+-ток окончательно останавливается, когда h-ворота (инактивационные) закрываются (рис. 44.6, *д*). Активность h-ворот, как и активность m-ворот, управляется значением V_m. Однако m-ворота открываются очень быстро (примерно за 0,1 мс), в то время как закрытие h-ворот требует нескольких миллисекунд. Фаза 0 заканчивается окончательно, когда все h-ворота закрываются, инактивируя, таким образом, быстрые Na^+-каналы. Такое быстрое закрытие h-ворот вскоре после открытия m-ворот объясняет быстрое возвращение g_{Na} от ее максимума до значения покоя (см. рис. 44.7).

Затем h-ворота остаются закрытыми до того момента, пока клетка частично реполяризуется во время фазы 3 (примерно за время *d* на рис. 44.1, *а*). В период времени от *c* до *d* клетка находится в **эффективном рефрактерном периоде (фазе абсолютной рефрактерности)** и не будет отвечать на последующее раздражение. Этот механизм предотвращает длительное тетаническое сокращение сердечной мышцы. *Тетаническое сокращение миоцитов желудочка задерживало бы расслабление желудочков и, таким образом, препятствовало бы нормальной ритмической работе сердца по перекачиванию крови.*

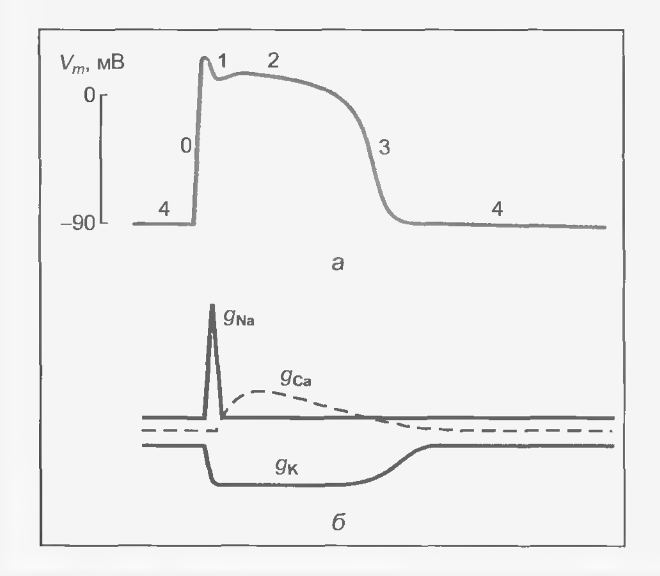


Рис. 44.7. Изменения проводимости для Na^+ (g_{Na}), Ca^{2+}(g_{Ca}) и K^+(g_K) во время разных фаз потенциала действия (а) клетки сердца с быстрым ответом. Диаграмма проводимости (б) показывает только, в какую сторону направлены изменения

Примерно с середины фазы 3 (время *d* на рис. 44.1, *а*), m- и h-ворота в некоторых быстрых Na^+-каналах восстанавливают состояние, показанное на рис. 44.6, *а*. Про такие каналы говорят, что они **восстановились от инактивации**. Теперь клетка может отвечать (но сначала слабо) на дальнейшее раздражение. В оставшуюся часть фазы 3 клетка заканчивает процесс восстановления от инактивации. Ко времени *e* на рис. 44.1, *а* h-ворота снова открыты, а m-ворота закрыты во всех быстрых Na^+-каналах, т.е. они восстановили свой статус, как показано на рис. 44.6, *а*.

44.2.2. Фаза 1: ранняя реполяризация

Во многих клетках сердца, у которых есть выраженное плато, фаза 1 представляет собой ранний короткий период ограниченной реполяризации. На рис. 44.1 эта короткая реполяризация представлена выемкой между конечной стадией нарастания и началом плато. Она происходит быстро вследствие активации **транзиторного выходящего тока (I_{to})** создаваемого, главным образом, K^+. Активация K^+-каналов во время фазы 1 вызывает непродолжительный выброс K^+ из клетки, потому что ее внутренняя часть позитивно заряжена и потому что внутриклеточная концентрация K^+ значительно превосходит внеклеточную (рис. 44.8). В результате такого транзиторного выхода позитивно заряженных ионов клетка на короткое время частично реполяризуется (фаза 1).

Выемка в фазе 1 выражена в волокнах Пуркинье желудочка (см. рис. 44.13) и в миоцитах, расположенных в эпикардиальных и более глубоко лежащих волокнах миокарда стенки желудочка (рис. 44.9). Однако выемка незначительно выражена в миоцитах эндокардиальной области (см. рис. 44.9). Длительность цикла деполяризации также, по-видимому, оказывает воздействие на фазу 1. Когда длительность стимулирующего импульса, который деполяризует эпикардиальные и более глубоко лежащие волокна миокарда, увеличивается с 300 до 8000 мс, выемка фазы 1 становится более выраженной и существенно увеличивается длительность потенциала действия. Такое же увеличение длительности стимулирующего импульса при раздражении эндокардиальных волокон не сказывается на фазе 1 и лишь незначительно влияет на продолжительность потенциала действия (см. рис. 44.9). В присутствии 4-аминопиридина, который блокирует K^+-каналы, ответственные за I_{to}, выемка фазы 1 становится менее выраженной у потенциалов действия, регистрируемых в эпикардиальных и более глубоко лежащих миоцитах желудочков.

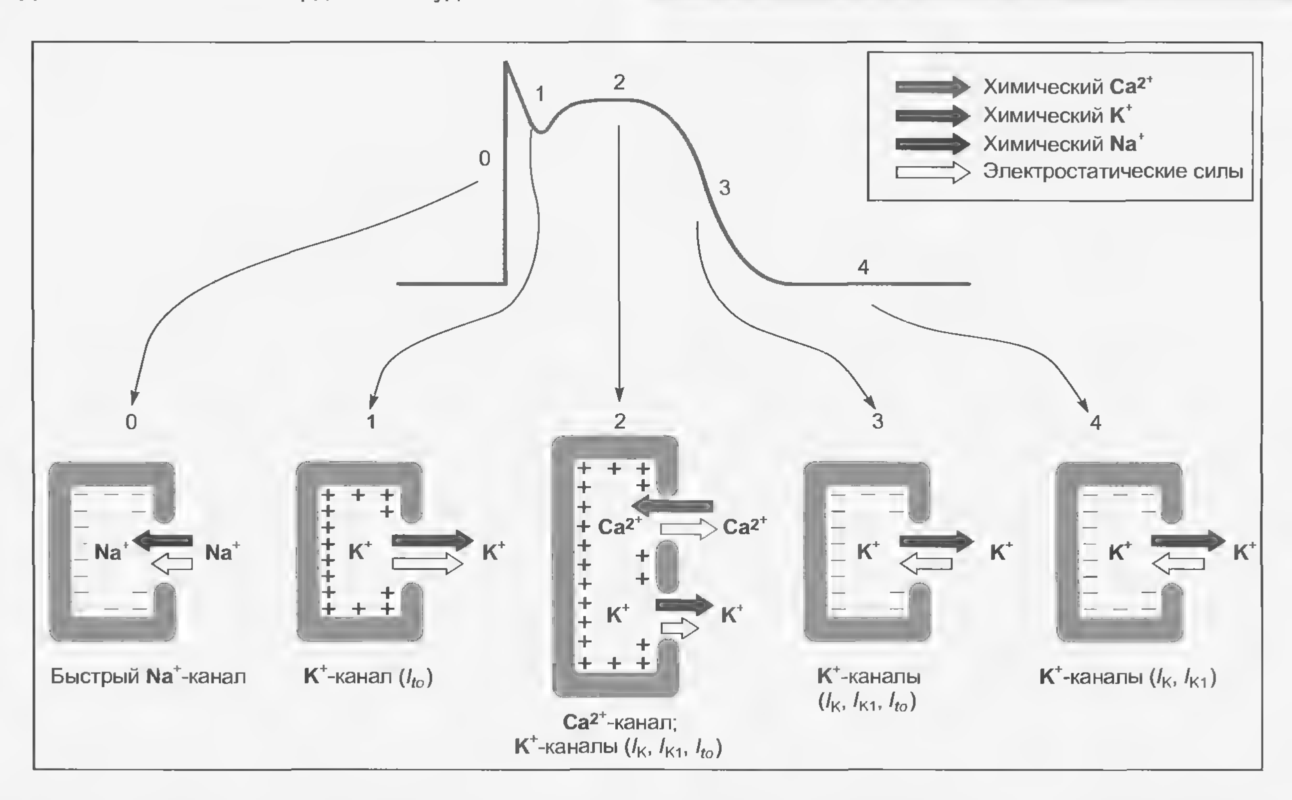


Рис. 44.8. Основные ионные токи и каналы, которые ответственны за различные фазы потенциала действия клетки сердца. Фаза 0: химическая и электростатическая силы способствуют входу Na^+ в клетку через быстрые Na^+-каналы, что вызывает фазу нарастания. Фаза 1: химическая и электростатические силы способствуют выходу K^+ через I_{to} каналы, что вызывает раннюю частичную реполяризацию. Фаза 2: в течение плато общий вход Ca^{2+} через Ca^{2+}-каналы сбалансирован выходом K^+ через I_K, I_{K1} и I_{to} каналы. Фаза 3: химические силы, которые способствуют выходу K^+ через I_K, I_{K1} и I_{to} каналы, преобладают над электростатическими, способствующими входу K^+ через те же самые каналы. Фаза 4: химические силы, которые способствуют выходу K^+ через I_K и I_{K1} каналы, незначительно превышают электростатические, способствующие входу K^+ через те же самые каналы

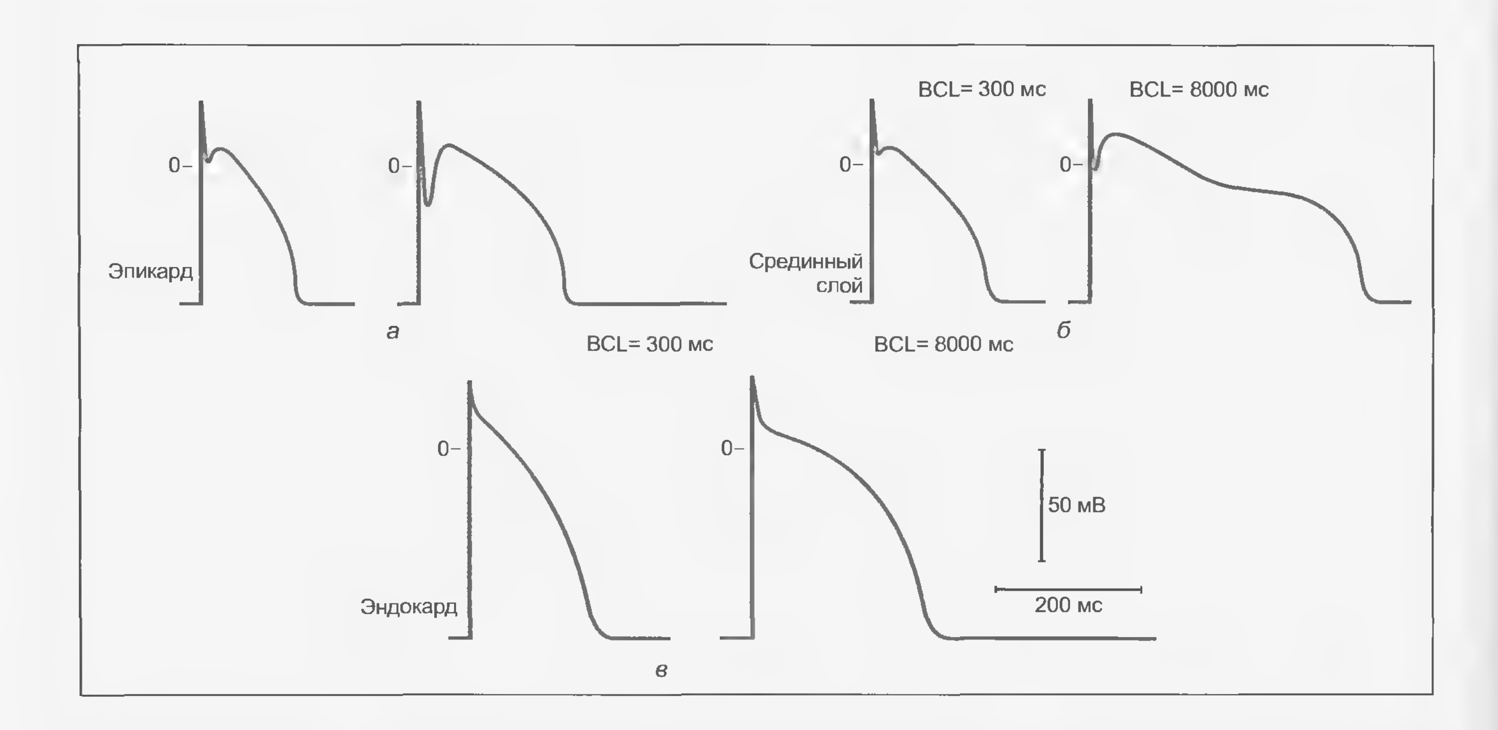


Рис. 44.9 Потенциалы действия, регистрируемые в эпикардиальной (*а*), срединной (*б*) и эндокардиальной (*в*) областях изолированной стенки левого желудочка собаки. Препараты стимулировали с межстимуляционным интервалом (BCL) от 300 до 8000 мс (из Liu D.-W., Gintant G.A., Antzelevitch C.: *Circ. Res.* 72:671, 1993 с разрешения American Heart Association)

44.2.3. Фаза 2: плато

Во время плато потенциала действия Ca^{2+} входит в кардиомиоциты через **кальциевые каналы**, которые активируются и инактивируются гораздо медленнее, чем быстрые Na^{+}-каналы. Во время горизонтального участка фазы 2 (см. рис. 44.8) такой вход положительного заряда, переносимого Ca^{2+}, сбалансирован выходом положительного заряда, переносимого K^{+}. Последний выходит через каналы, которые проводят в основном токи I_{to}, I_K и I_{K1}. Как было сказано ранее, ток I_{to} ответственен за фазу 1, но он не инактивируется полностью до тех пор, пока не закончится фаза 2. Токи I_K и I_{K1} описаны ниже в этой главе.

Проводимость для Ca^{2+} во время плато

Именно потенциалуправляемые Ca^{2+}-каналы активируются, когда V_m постепенно становится все менее негативным во время нарастания потенциала действия. Различные типы Ca^{2+}-каналов были идентифицированы в тканях сердца (см. разд. II), но настоящее обсуждение будет сосредоточено на широко распространенном типе канала, так называемом Ca^{2+}-канале L-типа. Некоторые его главные характеристики проиллюстрированы на рис. 44.10, на котором показаны также Ca^{2+}-токи, генерируемые изолированным миоцитом предсердия при фиксации потенциала. Обратите внимание, что когда V_m резко увеличивается до +30 мВ от уровня удерживаемого потенциала в –30 мВ, активируется входящий Ca^{2+}-ток. Заметьте также, что когда входящий ток достигает своего максимального значения (увеличение Ca^{2+}-тока подразумевает увеличение тока в негативном направлении), то он возвращается к нулю очень постепенно (т. е. канал инактивируется очень медленно). Именно потому, что прохождение тока через эти каналы продолжается в течение длительного периода времени (long lasting), каналы обозначаются как «L-тип».

Открытие Ca^{2+}-каналов приводит к увеличению Ca^{2+}-проводимости (g_{Ca}) сразу же после нарастания потенциала действия (см. рис. 44.7). В начале потенциала действия внутриклеточная концентрация Ca^{2+} значительно меньше, чем его экстраклеточная концентрация (см. табл. 44.1). Следовательно, увеличение g_{Ca} способствует входу Ca^{2+} в клетку на всем протяжении плато. *Этот вход во время плато вовлечен в сопряжение процессов возбуждения и сокращения*, о чем говорится в следующей главе.

Различные факторы, такие как нейротрансмиттеры и лекарственные средства, могут существенно влиять на g_{Ca}. Адренергический нейротрансмиттер **норадреналин**, агонист β-адренергического рецептора **изопротеренол** и различные другие **катехоламины** могут усиливать Ca^{2+}-проводимость, в то время как парасимпатический нейротрансмиттер ацетилхолин может уменьшать Ca^{2+}-проводимость. Увеличение Ca^{2+}-проводимости катехоламинами, возможно, является основным механизмом, по которому они усиливают сократимость сердечной мышцы.

Чтобы усилить Ca^{2+}-проводимость, катехоламины сначала взаимодействуют с **β-адренергическими рецепторами** мембраны клетки сердца. Это взаимодействие стимулирует мембраносвязанный энзим **аденилатциклазу**, что повышает внутриклеточную концентрацию **цАМФ**. Увеличение уровня цАМФ усиливает активацию Ca^{2+}-каналов L-типа в клеточной мембране и, таким образом, увеличивает вход Ca^{2+} в клетки из межклеточной жидкости. Ацетилхолин взаимодействует с **мускариновыми рецепторами** мембраны, чтобы, наоборот, ингибировать аденилатциклазу. Таким путем ацетилхолин противодействует активации Ca^{2+}-каналов, уменьшая g_{Ca}.

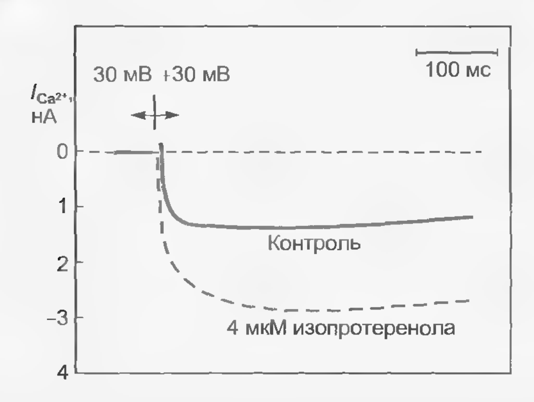


Рис. 44.10. Влияние изопротеренола на Ca^{2+}-ток L-типа Ca^{2+}-каналов в условиях фиксации потенциала в кардиомиоцитах предсердия собаки. Потенциал изменяли от –30 до + 30 мВ (с изменениями из Bean B. P.: *J. Gen. Physiol.* 86:1, 1985

Антагонистами Ca^{2+}-канала называются вещества, которые его блокируют. В качестве примера можно привести лекарственные препараты **верапамил** и **дилтиазем**. Эти препараты уменьшают g_{Ca}, тем самым препятствуя входу Ca^{2+} в миоциты. Антагонисты Ca^{2+}-канала уменьшают продолжительность плато потенциала действия и снижают силу сердечного сокращения (рис. 44.11). Парадоксально то, что хотя антагонисты Ca^{2+} оказывают подавляющий эффект на силу сокращения сердца, эти соединения широко используются при лечении **застойной сердечной недостаточности**, состояния, часто встречающегося в клинике, при котором сократительная деятельность сердца уже ослаблена. В результате сердце неспособно создавать достаточный кровоток, чтобы обеспечить потребности тканей. Антагонисты Ca^{2+}-каналов ослабляют сокращение сердца и понижают сокращение гладких мышц сосудов, тем самым способствуя генерализованной вазодилатации. Такое снижение сопротивления сосудов уменьшает противодействующую силу (**постнагрузку**), препятствующую продвижению крови из желудочков в артериальную систему, что объясняется в гл. 47 и 48. Таким образом, сосудорасширяющие препараты, такие как антагонисты Ca^{2+}-канала, часто относят к **препаратам, уменьшающим постнагрузку**. Эта способность уменьшать силу противодействия приводит к более адекватному сердечному выбросу, несмотря на прямое угнетающее влияние этих препаратов на сердце.

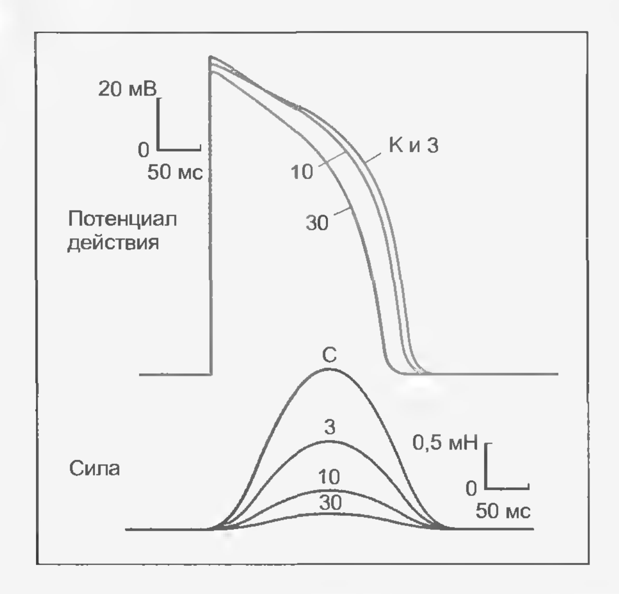


Рис. 44.11. Эффекты влияния дилтиазема, антагониста Ca^{2+}-каналов, на потенциалы действия (мВ) и силу изометрических сокращений (мН), зарегистрированных от изолированной сосочковой мышцы морской свинки. Запись производили в контроле (К) и при наличии дилтиазема в концентрациях 3, 10 и 30 мкМ/л (с изменениями из Hirth C., Borchard U., Hafner D.: *J. Mol. Cell. Cardiol.* 15:799, 1983)

Проводимость для K^+ во время плато

Во время плато потенциала действия трансмембранный концентрационный градиент K^+ фактически такой же, как и во время фазы 4, но V_m положителен. Поэтому обе силы, химическая и электростатическая, способствуют выходу K^+ из клетки (см. рис. 44.8). Если бы g_K была во время плато такая же, как во время фазы 4, то выход K^+ во время фазы 2 значительно превосходил бы вход Ca^{2+}, и устойчивое плато не возникало бы. Однако по мере того как V_m приближается, а затем достигает положительных значений около пика нарастания потенциала действия, g_K внезапно уменьшается (см. рис. 44.7). *Уменьшенный K^+-ток, связанный с понижением g_K, предотвращает избыточную потерю K^+ из клетки во время плато.*

Снижение g_K как при положительных, так и при небольших отрицательных значениях V_m, называется **аномальным выпрямлением с током входящего направления** (inward rectification). Аномальное выпрямление с током входящего направления присуще нескольким типам K^+-токов, включая I_{K1}-ток. Вольт-амперная характеристика K^+-каналов, которые проводят I_{K1}, была определена при помощи фиксации потенциала клеток сердца (рис. 44.12). Обратите внимание, что изображенная на рисунке вольт-амперная кривая клетки пересекает ось потенциала при значении V_m около –70 мВ. Отсутствие ионного тока в точке пересечения указывает на то, что электростатические силы равны химическим (диффузионным) силам при этом потенциале (см. рис. 44.3). Следовательно, у этого препарата клеток желудочка равновесный потенциал Нернста (E_K) для K^+ составляет –70 мВ. Это значение отражает отношение внутриклеточной концентрации K^+ к внеклеточной, которое существует в данном экспериментальном препарате.

Когда мембранный потенциал фиксируется на уровне негативнее –70 мВ у этой же самой изолированной клетки сердца (см. рис. 44.12), электростатические силы превосходят химические и индуцируется направленный внутрь K^+-ток (что обозначено отрицательными величинами K^+-тока в пределах этих напряжений). Обратите также внимание, что для V_m более отрицательного, чем –70 мВ, кривая имеет более крутой наклон даже в точке пересечения (в которой $V_m = E_K$). Таким образом, когда мембранный потенциал (V_m) равен или негативнее E_K, малое изменение в нем индуцирует значительное изменение в K^+-токе; это значит, что g_K велико. Во время фазы 4 V_m в миоцитах чуть менее негативен, чем E_K (см. рис. 44.4). Значительная g_K, которая превалирует во время фазы 4 потенциала действия сердца (см. рис. 44.7), обеспечивается в основном I_{K1}-каналами.

Когда трансмембранный потенциал фиксируется на уровнях менее отрицательных, чем –70 мВ (см. рис. 44.12), химические силы превышают электростатические. Поэтому суммарные K^+-токи направлены вовне (что обозначено соответствующими положительными значениями K^+-тока). Обратите внимание, что для значений V_m менее отрицательных, чем –70 мВ, кривая практически выпрямляется, а для значений V_m менее негативных, чем приблизительно –30 мВ, K^+-ток фактически равен 0. Таким образом, при значениях V_m, преобладающих во время плато потенциала действия, выход K^+ через I_{K1}-каналы незначителен. Как мы уже видели, ток K^+, направленный внутрь, наоборот, существенен для тех значений V_m, которые превалируют во время фазы 4. Таким образом, I_{K1}-ток является током аномального выпрямления входящего направления.

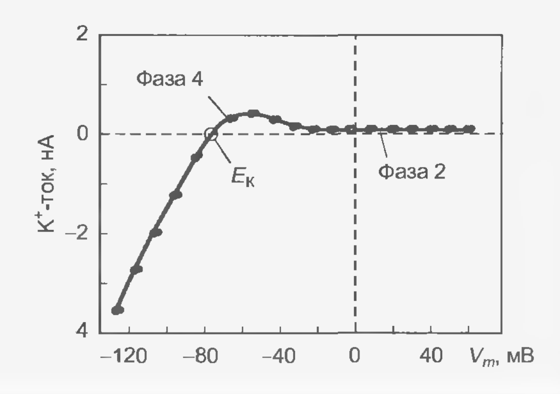


Рис. 44.12. K^+-ток аномального выпрямления входящего направления, зарегистрированный от кардиомиоцитов желудочков кролика, когда потенциал изменяли ступенчато от поддерживаемого потенциала в –80 мВ до различных значений. На рисунке представлена вольт-амперная характеристика клетки (*I*—*V*-кривая). Положительные значения по вертикальной оси (нА) представляют входящие токи; отрицательные — выходящие токи. По горизонтальной оси V_m, мВ, светлый кружок, в котором *I*—*V*-кривая пересекает ось *x*, представляет собой потенциал реверсии. Он обозначает равновесный потенциал Нернста, при котором химические и электростатические силы равны (с изменениями из Giles W. R., Imaizumi Y.: *J. Physiol.* (*Lond.*) 405:123, 1988)

Другие K^+-каналы — **K^+-каналы задержанного выпрямления** (delayed rectifier). Протекающие через них токи обозначаются как I_K. Эти каналы закрыты в течение фазы 4, но активируются потенциалами, которые преобладают к концу фазы 0. Однако активация развивается медленно в течение плато. Следовательно, активация этих каналов ведет к постепенному увеличению g_K в течение фазы 2. Таким образом, они играют во время этой фазы небольшую роль, но вносят определенный вклад в процесс окончательной реполяризации (фаза 3), как это описано ниже.

Плато потенциала действия удерживается, пока выход заряда, переносящегося главным образом K^+, сбалансирован входом заряда, который переносится преимущественно Ca^{2+}. Результаты изменения этого равновесия показаны на препарате изолированной сосочковой мышцы при действии антагониста кальциевого канала дилтиазема. На рис. 44.11 показано, что при увеличении концентрации дилтиазема уровень потенциала плато постепенно становится менее положительным, а его длительность уменьшается. Точно так же применение определенных антагонистов K^+-канала существенно продлевает плато.

44.2.4. Фаза 3: окончательная реполяризация

Процесс окончательной реполяризации (фаза 3) начинается в конце фазы 2, когда выход K^+ из клетки сердца начинает превышать вход Ca^{2+}. Как мы уже отмечали, по крайней мере три направленных наружу тока K^+ (I_{to}, I_K и I_{K1}) вносят вклад в окончательную реполяризацию (фаза 3) клеток сердца (см. рис. 44.8).

Выходящий транзиторный (I_{to}) ток и калиевый ток задержанного выпрямления (I_K) способствуют реполяризации. Они, следовательно, являются важными детерминантами длительности потенциала действия. Например, длительность плато значительно меньше в предсердных, чем в желудочковых кардиомиоцитах (см. рис. 44.19). Электрофизиологические эксперименты показывают, что интенсивность выходящего K^+-тока в течение плато больше в предсердных, чем в желудочковых кардиомиоцитах. Реполяризация начинается, когда выходящий K^+-ток превышает направленный внутрь Ca^{2+}-ток. Следовательно, чем больше K^+-ток в течение фазы 2, тем раньше начинается реполяризация. Большая плотность K^+-тока, характерная для предсердных кардиомиоцитов, является причиной их более коротких потенциалов действия по сравнению с потенциалами действия желудочковых кардиомиоцитов.

Длительность потенциала действия в желудочковых кардиомиоцитах значительно варьируется в зависимости от их расположения в стенках желудочков (см. рис. 44.9). По-видимому, калиевый ток задержанного выпрямления (I_K) отвечает за эти различия. У эндокардиальных кардиомиоцитов длительность потенциала действия наименьшая, а интенсивность I_K самая большая. Обратное отношение применимо к миоцитам, лежащим в более глубоких слоях миокарда. Интенсивность I_K и длительность потенциала действия имеют промежуточные значения у эпикардиальных кардиомиоцитов.

Входящий K^+-ток аномального выпрямления, I_{K1}, не участвует в возникновении реполяризации, потому что проводимость этих каналов очень мала в диапазоне значений V_m, преобладающих в течение плато. Однако *I_{K1}-каналы вносят существенный вклад в скорость реполяризации с момента начала фазы 3 реполяризации.* По мере того, как общий выход катионов делает V_m все более и более отрицательным в течение фазы 3, амплитуда тока I_{K1} постепенно увеличивается. На рис. 44.12 горб на горизонтальной части вольт-амперной кривой отражает увеличение в проводимости I_{K1} по мере того, как V_m изменяется приблизительно от –20 до –60 мВ. Таким образом, пока V_m проходит через этот диапазон значений — более положительных, чем потенциал равновесия Нернста (светлый круг на рис. 44.12) — направленный наружу K^+-ток увеличивается и таким образом ускоряет реполяризацию.

44.2.5. Фаза 4: восстановление ионных концентраций

Избыток Na^+, который быстро входит в клетку в течение фазы 0 и более медленно — на всем протяжении сердечного цикла, активно удаляется Na^+/K^+-АТФазой. Этот фермент переносит 3 Na^+ в обмен на 2 K^+, который вышел из клетки главным образом в течение фаз 2 и 3. Точно так же большая часть излишка Ca^{2+}, который вошел в клетку главным образом в течение фазы 2, удаляется преимущественно Na^+/Ca^{2+}-обменником, меняющим 3 Na^+ на 1 Ca^{2+}. Однако некоторые ионы Ca^{2+} удаляются АТФ-зависимым Ca^{2+}-насосом (см. рис. 45.5).

44.3. ИОННЫЕ ОСНОВЫ МЕДЛЕННОГО ОТВЕТА

Потенциалы действия с быстрым ответом (см. рис. 44.1, *а*) состоят из четырех основных компонентов: нарастания (фаза 0); ранней частичной реполяризации (фаза 1); плато (фаза 2) и окончательной реполяризации (фаза 3). У медленного же ответа (см. рис. 44.1, *б*) нарастание гораздо менее крутое, ранняя реполяризация (фаза 1) отсутствует, плато меньшей длительности и не такое горизонтальное, а переход от плато к окончательной реполяризации менее выражен.

Блокирование быстрых Na^+-каналов тетродотоксином в волокне с быстрым ответом может при определенных условиях вызывать медленные ответы. Потенциалы действия в волокнах Пуркинье, представленные на рис. 44.13, явно демонстрируют эти два типа ответов. В контроле *A* у типичного потенциала действия с быстрым ответом есть заметная выемка, которая отделяет нарастание от плато. Потенциалы действия от *B* до *E* получены в условиях, когда к омывающему раствору постепенно добавляют все бóльшие количества

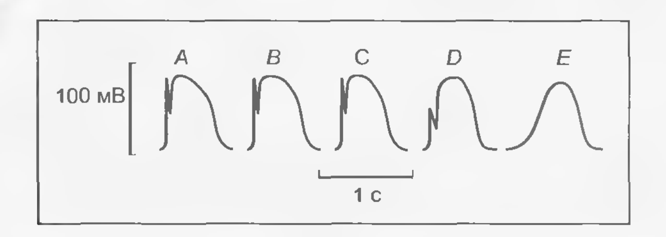


Рис. 44.13. Влияние тетродотоксина на потенциалы действия, регистрируемые от волокон Пуркинье теленка, перфузируемых раствором, содержащим адреналин и K^+ (10,8 мМ). Концентрация тетродотоксина была 0 М в *A*, 3×10^{-8} М в *B*, 3×10^{-7} М в *C* и 3×10^{-6} М в *D* и *E*; запись *E* была зарегистрирована позже, чем *D* (с изменениями из Carmeliet E., Vereecke J.: *Pflugers Arch.* 313:300, 1969)

тетродотоксина, чтобы произвести блокаду разной степени быстрых Na^+-каналов. На рис. 44.13 показано, что нарастание и выемка постепенно становятся менее выраженными в потенциалах действия от *B* к *D*. В потенциале действия *E* выемка исчезает, а нарастание развивается очень постепенно; потенциал действия напоминает типичный медленный ответ.

Некоторые клетки сердца, особенно в SA- и AV-узлах, являются обычно волокнами с медленным ответом. В таких клетках деполяризация достигается главным образом за счет входа Ca^{2+} через Ca^{2+}-каналы. Реполяризация в них сопровождается инактивацией Ca^{2+}-каналов и увеличенной K^+-проводимостью через I_{K1}- и I_K-каналы (см. рис. 44.8).

44.4. ПРОВЕДЕНИЕ ПО СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЕ

Теперь, когда мы увидели как генерируется потенциал действия, давайте проследим, как он проводится по сердечной мышце. Потенциал действия, проходящий вдоль сердечной мышцы, распространяется в виде локальных кольцевых токов приблизительно так же, как по нерву и волокну скелетной мышцы (см. также разд. II). Характеристики проведения отличаются у ткани с быстрым и медленным ответами.

44.4.1. Проведение быстрого ответа

В ткани, состоящей из клеток с быстрым ответом, быстрые Na^+-каналы активируются, когда трансмембранный потенциал одной области внезапно изменяется от величины покоя около –90 мВ до порогового значения приблизительно в –70 мВ. Затем входящий Na^+-ток быстро деполяризует клетку на этом участке. Данный участок становится частью деполяризованной зоны, а краевая зона, соответственно, смещается. Тот же самый процесс начинается затем в новой краевой зоне. Он повторяется снова и снова, и краевая зона перемещается непрерывно вдоль ткани как волна деполяризации.

Скорость проведения вдоль ткани напрямую зависит от амплитуды потенциала действия и скорости изменения потенциала (dV_m/dt) в течение фазы 0. Амплитуда потенциала действия равна разности потенциалов между полностью деполяризованной и полностью поляризованной областями внутри клетки. Величина локальных токов пропорциональна этой разности потенциалов (см. разд. II). Эти локальные токи действуют как локальные стимулы, которые деполяризуют смежную область ткани в покое до ее порогового потенциала, потому что сдвигают потенциал в покоящейся зоне до пороговой величины. *Чем больше разность потенциалов между деполяризованными и поляризованными областями (т.е. чем больше амплитуда потенциала действия), тем более эффективны локальные стимулы, деполяризующие смежные области мембраны и тем более быстро распространяется волна деполяризации вдоль ткани.*

Скорость изменения потенциала (dV_m/dt) в течение фазы 0 также является важным параметром, определяющим скорость проведения. Если активная часть ткани постепенно деполяризуется, то локальные токи между покоящейся областью и соседней областью деполяризации малы. Покоящаяся область, смежная с активной зоной, деполяризуется постепенно, и, следовательно, для каждого нового сегмента ткани требуется большее количество времени, чтобы достигнуть порога.

Уровень потенциала покоя мембраны также является важным фактором, определяющим скорость проведения. Этот фактор управляет скоростью проведения посредством влияния на амплитуду потенциала действия и крутизну его нарастания. Трансмембранный потенциал может изменяться в сторону деполяризации по следующим причинам: 1) изменилась внеклеточная концентрация K^+ (см. рис. 44.4); 2) у клеток сердца, способных к автоматии, V_m постепенно становится менее негативным во время фазы 4 (см. рис. 44.19, *в*); 3) при преждевременном возбуждении мембрана клетки полностью не реполяризуется после предыдущего возбуждения (см. рис. 44.15). Вообще говоря, чем менее отрицателен уровень V_m, тем меньше скорость распространения импульса, независимо от причины его изменения.

Уровень V_m влияет на скорость проведения, потому что инактивация h-ворот (см. рис. 44.6) быстрых Na^+-каналов является потенциалуправляемой. Чем менее отрицателен V_m, тем больше h-ворот стремятся закрыться. В течение нормального процесса возбуждения деполяризация развивается так быстро в течение фазы 0, что сравнительно медленные h-ворота не закрываются до конца этой фазы. Однако если неполная деполяризация произведена постепенно, например, как при повышении уровня внешнего K^+, то ворота имеют вполне достаточно времени, чтобы закрыться и, таким образом, инактивировать некоторые из Na^+-каналов. Когда клетка не полностью деполяризована, многие из Na^+-каналов уже инактивированы; таким образом, только часть Na^+-каналов способна проводить направленный внутрь Na^+ ток в течение фазы 0.

На рис. 44.14 показаны результаты эксперимента, в котором потенциал покоя пучка волокон Пуркинье уменьшали, изменяя величину $[K^+]_{out}$. Когда $[K^+]_{out}$ равна 3 мМ (*A* и *F*), V_m составляет –82 мВ и наблюдается крутой наклон в фазе 0. В конце фазы 0 овершут до-

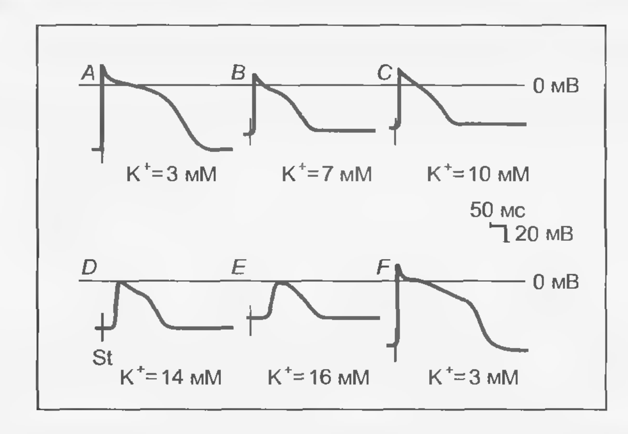


Рис. 44.14. Влияние изменения внеклеточной концентрации калия на трансмембранные потенциалы действия, регистрируемые от волокон Пуркинье. Артефакт стимуляции (St) выглядит как двухфазный пик слева от фазы нарастания потенциала действия. Горизонтальные линии около пиков потенциалов действия обозначают 0 мВ (из Myerburg R.J. Lazzara R. In Fisch E., editor: *Complex electrocardiography*; Philadelphia, 1973, FA Davis)

стигает 30 мВ. Следовательно, амплитуда потенциала действия составляет 112 мВ. Ткань стимулируется на некотором удалении от клетки с вживленным электродом, и артефакт от раздражения (St) появляется как двухфазное отклонение перед фазой 0. Интервал от этого артефакта до начала фазы 0 обратно пропорционален скорости проведения.

Когда $[K^+]_{out}$ постепенно увеличивается до 16 мМ (от *B* к *E*), потенциал покоя постепенно становится менее негативным. В то же самое время амплитуды и длительности потенциалов действия и крутизны нарастания уменьшаются. Как следствие, скорость проведения прогрессивно снижается. При уровнях $[K^+]_{out}$ в 14 и 16 мМ (*D* и *E*) V_m достигает значений, достаточных, чтобы инактивировать все быстрые Na^+-каналы. Потенциалы действия на *D* и *E* являются характерными медленными ответами.

Большинство экспериментально вызванных изменений трансмембранного потенциала, показанных на рис. 44.14, имеют место у пациентов с **ишемической болезнью сердца**. Когда кровоток в области миокарда уменьшен, снабжение ишемических тканей кислородом и метаболическими субстратами недостаточно. Na^+/K^+-АТФаза в мембране кардиомиоцитов требует значительной метаболической энергии, чтобы поддержать нормальный трансмембранный обмен Na^+ и K^+. Когда кровоток неадекватен, активность Na^+/K^+-АТФазы снижается, и ишемические кардиомиоциты получают излишек Na^+, теряя при этом в окружающее межклеточное пространство K^+. Следовательно, концентрация K^+ во внеклеточной жидкости, окружающей ишемические кардиомиоциты, повышается и, благодаря этому, кардиомиоциты подвержены воздействию повышенной концентрации K^+ во многом аналогичным образом, как кардиомиоцит на рис. 44.14. Такие изменения могут серьезно нарушать сердечный ритм и проведение.

44.4.2. Проведение медленного ответа

Локальные кальцевые токи также ответственны за распространение медленного ответа. Однако характеристики процесса проведения количественно отличаются от характеристик при быстром ответе. Для медленного ответа пороговый потенциал равен приблизительно –40 мВ, и проведение намного медленнее, чем у быстрого ответа. Скорости проведения медленных ответов в SA- и AV-узлах составляют приблизительно от 0,02 до 0,1 м/с. Скорости проведения быстрого ответа составляют приблизительно от 0,3 до 1 м/с для клеток миокарда и от 1 до 4 м/с для специализированных проводящих волокон Пуркинье в желудочках. Прежде всего, могут быть заблокированы медленные, а не быстрые ответы. К тому же клетки с быстрым ответом могут отвечать со значительно большей частотой повторения, чем клетки с медленным ответом.

44.5. ВОЗБУДИМОСТЬ СЕРДЦА

Вследствие стремительного совершенствования электрокардиостимуляторов и других электрических устройств для коррекции серьезных нарушений сердечного ритма необходимо доскональное знание сердечной возбудимости. Характеристики возбудимости клеток сердца значительно различаются в зависимости от того, относятся ли их потенциалы действия к быстрым или медленным ответам.

44.5.1. Быстрый ответ

Как только возник быстрый ответ, деполяризованная клетка уже не возбудима до тех пор, пока частично не реполяризуется (см. рис. 44.1, *a*). Интервал времени от начала потенциала действия до того момента, когда волокно способно воспроизвести другой, называется **эффективным рефрактерным периодом** (фазой абсолютной рефрактерности). У быстрого ответа этот период растягивается от начала фазы 0 до *a* точки фазы 3, где реполяризация достигла значений около –50 мВ (время от *c* до *d* на рис. 44.1, *a*). Приблизительно при этой величине V_m переходят в исходное состояние электрохимические m- и h-ворота у многих быстрых Na^+-каналов.

Однако клетки сердечной мышцы возбудимы не полностью, пока они полностью не реполяризованы (время *e* на рис. 44.1, *a*). До полной реполяризации (период от *d* до *e* на рисунке) потенциал действия может быть вызван только тогда, когда стимул является более сильным, чем стимул, способный вызвать ответ в течение фазы 4. Период от *d* до *e* называется **относительным рефрактерным**.

Когда быстрый ответ вызван в течение относительного рефрактерного периода предыдущего возбуждения, его характеристики изменяются в зависимости от значения мембранного потенциала во время стимуляции (рис. 44.15). Чем позже стимулируется в относи-

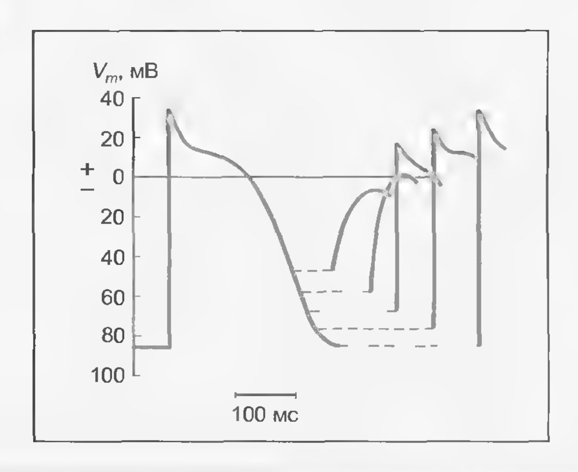


Рис. 44.15. Изменения амплитуды и наклона фазы нарастания потенциала действия в зависимости от стадии относительного рефрактерного периода предшествующего возбуждения, в которой возникает последующий потенциал действия (с изменениями Rosen M. R., Wit A. L., Hoffman B. F.: *Am. Heart. J.* 88:380, 1974)

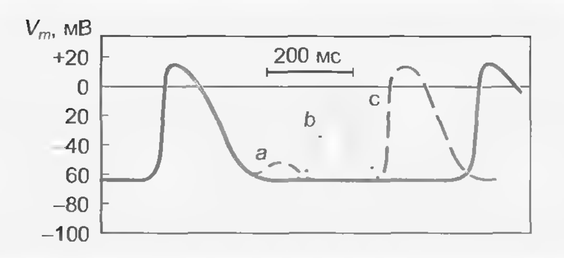


Рис. 44.16. Эффекты возбуждения в различные временные периоды после возникновения потенциала действия у волокна с медленным ответом. У этого волокна возбуждение в позднем периоде фазы 3 (или в раннем периоде фазы 4) вызывает малый нераспространяющийся (локальный) ответ (*a*). Позднее, в фазе 4, можно вызвать распространяющийся ответ (*b*), но его амплитуда будет небольшой и крутизна нарастания невелика; он проводится очень медленно. Однако на поздней стадии фазы 4 восстанавливается полная возбудимость и ответ (*c*) имеет нормальные характеристики (с изменениями из Singer D. H. et al: *Prog. Cardiovasc. Dis.* 24:97,1981)

тельном рефрактерном периоде волокно, тем больше увеличение амплитуды ответа и крутизны нарастания. По-видимому, количество быстрых Na^+-каналов, которые восстановились от инактивации, увеличивается по мере того, как развивается реполяризация в течение фазы 3. Как следствие большей амплитуды и крутизны нарастания вызванного ответа, скорость распространения также будет увеличиваться, чем позже в течение относительного рефрактерного периода волокно будет стимулироваться. Как только волокно полностью реполяризовано, ответ постоянен независимо от того, в какое время фазы 4 приложен стимул.

У пациентов с нерегулярными **преждевременными деполяризациями** (см. рис. 44.39) время появления этих внеочередных сокращений может обусловливать их клиническое состояние. Если они происходят на поздней стадии периода относительной рефрактерности, предшествующей деполяризации, или после полной реполяризации, то преждевременная деполяризация, вероятно, несущественна. Однако если преждевременные деполяризации происходят на ранней стадии периода относительной рефрактерности, проведение преждевременного импульса от места возникновения будет медленным и, следовательно, возникновение реентри более вероятно. Если реентри нерегулярно (т. е. если наступает **фибрилляция**), последствия могут быть очень серьезными (см. рис. 44.41).

44.5.2. Медленный ответ

В клетках с медленным ответом относительный рефрактерный период часто значительно выходит за пределы фазы 3 (см. рис. 44.1, *б*). Даже после того, как клетка полностью реполяризовалась, в течение некоторого времени бывает трудно вызвать распространяющийся ответ. Эта характерная черта волокон с медленным ответом называется **постреполяризационной рефрактерностью**.

Потенциалы действия, вызванные на ранней стадии относительного рефрактерного периода, небольшие, и их фазы нарастания не очень крутые (рис. 44.16). Амплитуды и крутизна нарастаний улучшаются, по мере того как потенциалы действия вызываются на более поздних стадиях относительного рефрактерного периода. Восстановление полной возбудимости намного медленнее, чем при быстром ответе. Импульсы, которые приходят на ранней стадии относительного рефрактерного периода, проводятся намного медленней, чем приходящие в этот период позже. Длинные рефрактерные периоды также ведут к блокаде проведения. Даже когда медленные ответы следуют с низкой частотой повторения, волокно способно провести только часть этих импульсов; например, только каждый второй импульс может распространяться (см. рис. 44.38, *б*).

44.6. ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ МЕЖСТИМУЛЯЦИОННОГО ИНТЕРВАЛА ПРИ ИСКУССТВЕННОЙ СТИМУЛЯЦИИ СЕРДЦА

Изменения длительности стимулирующего импульса влияют на длительность потенциалов действия в клетках сердца (см. рис. 44.9; рис. 44.17) и таким образом изменяют их рефрактерные периоды. Следовательно, изменения длительности стимулирующего импульса часто являются важными факторами при инициировании или прекращении некоторых аритмий (нерегулярные сердечные ритмы). Изменения в длительностях потенциала действия, произведенных пошаговыми уменьшениями длительности межстимуляционного интервала от 2000 до 200 мс в волокне Пуркинье, показаны на рис. 44.17. Обратите внимание, что по мере

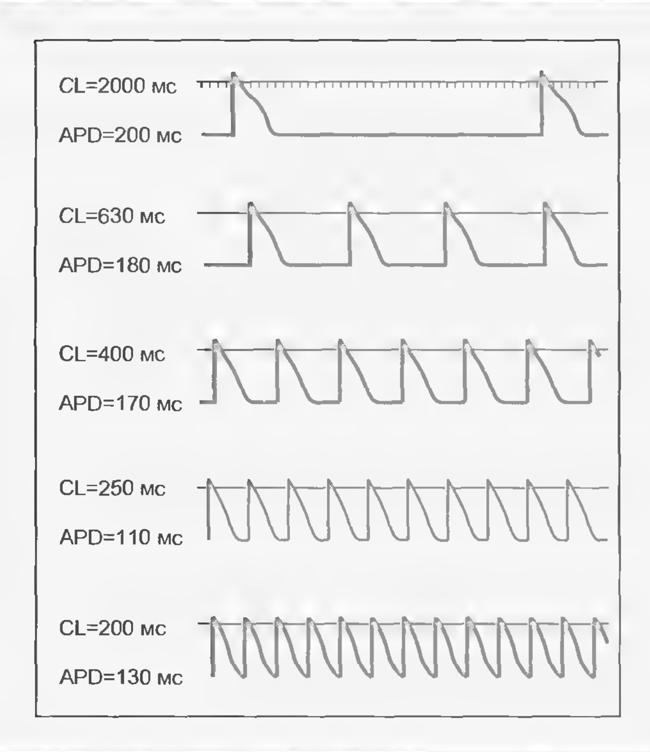


Рис. 44.17. Влияние изменений длительности межстимуляционного интервала (CL) на продолжительность потенциала действия (APD) в волокнах Пуркинье собаки (с изменениями из Singer D., Ten Eick R. E.: *Am. J. Cardiol.* 28:381, 1971)

того, как длительность межстимуляционного интервала сокращается, длительность потенциала действия уменьшается. Прямая корреляция между ними опосредована изменениями в g_K, во что вовлечены, по крайней мере, два типа K^+-каналов, а именно те, которые проводят ток K^+ задержанного выпрямления, I_K, и те, которые проводят транзиторный направленный наружу ток K^+, I_{to}.

Ток I_K активируется при значениях V_m, близких к нулю, но он активируется медленно и остается в таком состоянии сотни миллисекунд. Ток I_K также очень медленно инактивируется. Следовательно, поскольку длительность межстимуляционного интервала уменьшается, каждый следующий потенциал действия имеет тенденцию возникать в начале периода инактивации тока I_K предшествующего потенциала действия. Чем короче длительность межстимуляционного интервала, тем больше направленный наружу K^+-ток в течение фазы 2 и, следовательно, короче длительность потенциала действия.

Ток I_{to} влияет на связь между частотой стимуляции и длительностью потенциала действия. Он также активируется при значениях потенциалов близких к нулю, и его величина изменяется обратно пропорционально длине сердечного цикла. Следовательно, при уменьшении межстимуляционного интервала результирующее увеличение направленного наружу тока K^+ сокращает плато. Относительные вклады I_K и I_{to} во взаимосвязь между длительностью потенциала действия и длиной сердечного цикла варьируют у разных видов.

44.7. ЕСТЕСТВЕННОЕ ВОЗБУЖДЕНИЕ СЕРДЦА

Нервная система управляет различными аспектами сердечной деятельности, такими как частота сердечных сокращений и сила каждого сокращения. Однако для функционирования сердца не требуется иннервации. Действительно, пациент с трансплантированным и полностью денервированным сердцем может неплохо адаптироваться в стрессовых ситуациях. Способность денервированного пересаженного сердца функционировать и адаптироваться к изменяющимся условиям заключается в определенных свойствах сердечной ткани, главным образом ее автоматии.

Свойства ***автоматии*** *(способности генерировать свое собственное возбуждение и сокращение) и* ***ритмичности*** *(регулярности такой пейсмейкерной активности) позволяют сердцу сокращаться даже тогда, когда оно полностью извлечено из организма.* Если коронарную сосудистую сеть извлеченного сердца искусственно перфузировать кровью или раствором насыщенного кислородом электролита, ритмические сокращения сохраняются в течение многих часов. По крайней мере, некоторые клетки предсердий и желудочков сердца, находящиеся, главным образом, в тканях узлов или специализированных проводящих волокнах, могут инициировать сокращения.

Областью сердца млекопитающих, обычно генерирующей импульсы с самой большой частотой, является **SA-узел**, это главный **водитель ритма** сердца. Детализированное картирование электрических потенциалов на поверхности правого предсердия показывает, что существуют две или три области автоматии, находящиеся в 1 или 2 см от SA-узла, которые составляют совместно с ним **предсердный пейсмекейрный комплекс**. Иногда все эти локусы одновременно инициируют импульсы. А иногда область самого раннего возбуждения сдвигается от локуса к локусу в зависимости от определенных условий, таких как уровень активности автономной нервной системы.

Не только SA-узел, но и другие области сердца могут инициировать сокращения при особых обстоятельствах. Такие области называются **эктопическими фокусами**, или **эктопическими водителями ритма**. Эктопический фокус может стать водителем ритма, когда: 1) его собственная ритмическая активность усиливается; 2) подавляется ритмическая активность водителей ритма более высокого порядка или 3) все проводящие пути между эктопическим фокусом и областями с большей ритмической активностью блокируются. Эктопические водители ритма могут действовать как механизм безопасности, когда обычные пейсмейкерные центры дают сбой. Однако если эктопический центр срабатывает, в то время как обычный центр водителя ритма все еще функционирует, то эктопическая активность может индуцировать или нарушения спорадического ритма

типа **ранних деполяризаций** (см. рис. 44.39), или непрерывные нарушения ритма типа **пароксизмальных тахикардий** (см. рис. 44.40).

Когда SA-узел или другие составляющие предсердного пейсмейкерного комплекса удалены или разрушены, клетки водителя ритма AV-узла обычно берут на себя пейсмейкерную функцию всего сердца. Некоторое время спустя (от минут до дней) клетки предсердий, обладающие автоматией, обычно становятся доминирующими. Волокна Пуркинье специализированной проводящей системы желудочков также проявляют автоматию. Как правило, они разряжаются с очень низкой частотой. Когда AV-узел не может проводить импульсы от предсердий к желудочкам (см. рис. 44.38, *в*), эти **собственно желудочковые пейсмейкеры** в сети волокон Пуркинье инициируют сокращения желудочков, но только с частотой от 30 до 40 ударов в минуту.

44.7.1. Синоатриальный узел

У людей SA-узел имеет длину приблизительно 8 мм и толщину 2 мм и находится сзади в борозде между соединением верхней полой вены с правым предсердием (рис. 44.18). Артерия синоатриального узла продольно проходит через его центр. SA-узел включает два основных типа клеток: 1) маленькие круглые клетки, содержащие мало органелл и миофибрилл; 2) тонкие вытянутые клетки по внешнему виду промежуточного типа между круглыми и «обычными» кардиомиоцитами предсердия. Круглые клетки, вероятно, являются пейсмейкерными, в то время как тонкие вытянутые клетки, по всей видимости, проводят импульсы внутри узла и к его границам.

Типичный трансмембранный потенциал действия, зарегистрированный от клетки в SA-узле, изображен на рис. 44.19, *б*. По сравнению с трансмембранным потенциалом, записанным от кардиомиоцита желудочка (рис. 44.19, *а*), потенциал покоя клетки этого узла обычно менее негативен, нарастание потенциала действия (фаза 0) менее крутое, плато непродолжительно

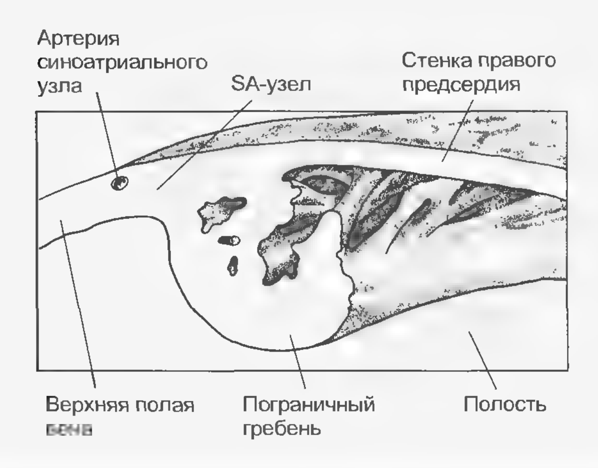


Рис. 44.18. Расположение SA-узла вблизи контакта между верхней полой веной и правым предсердием (с изменениями из James T. N.: *Am. J. Cardiol.* 40:965, 1977)

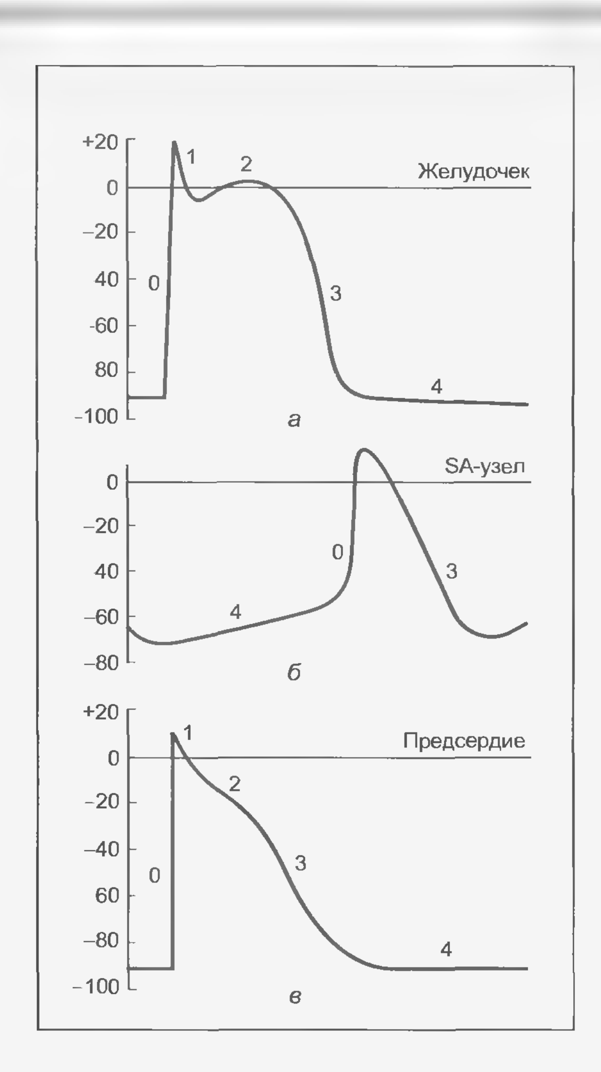


Рис. 44.19. Типичные потенциалы действия (мВ), зарегистрированные от клеток желудочка (*а*), SA-узла (*б*) и предсердия (*в*). Развертка в *б* составляет половину от развертки в *а* или *в* (из Hoffman B. F., Cranefield P. F.: *Electrophysiology of the heart*, New York, 1960, McGraw-Hill)

и реполяризация (фаза 3) более постепенна. Все эти черты характерны для медленного ответа. Так же как в клетках, которые демонстрируют медленный ответ, тетродотоксин не оказывает никакого влияния на потенциал действия SA-узла. Значит, нарастание потенциала действия не создается током, направленным внутрь через быстрые Na^+-каналы.

Трансмембранный потенциал в течение фазы 4 намного менее негативен у клеток, обладающих автоматией в SA- (и AV-) узлах, чем у предсердных или желудочковых кардиомиоцитов, потому что I_{K1} (K^+-ток аномального выпрямления входящего направления) через K^+-каналы аномального выпрямления редко встречается у клеток узлов. Поэтому отношение g_K к g_{Na} в течение фазы 4 намного меньше у клеток узлов, чем у кардиомиоцитов. Следовательно, во время фазы 4 V_m отклоняется намного больше от равновесного K^+ потенциала (E_K) у клеток узлов, чем у кардиомиоцитов.

Однако принципиальное свойство пейсмейкерных клеток, которое отличает его от других рассмотренных

нами, заключается в фазе 4. У клеток, не обладающих автоматией, потенциал остается постоянным в течение этой фазы, в то время как *пейсмейкерные клетки характеризуются медленной диастолической деполяризацией в течение фазы 4*. Деполяризация развивается с постоянной скоростью до достижения порога, запуская потенциал действия.

Частота разряда пейсмейкерных клеток может варьироваться при изменении: 1) степени деполяризации во время фазы 4; 2) максимальной негативности во время фазы 4 или 3) порогового потенциала (рис. 44.20). Когда скорость медленной диастолической деполяризации увеличивается (от *b* до *a* на рис. 44.20, *а*), потенциал порога достигается раньше и частота сердечных сокращений увеличивается. Повышение порогового потенциала (от ТР-1 до ТР-2 на рис. 44.20, *б*) задерживает начало фазы 0 (от момента времени *b* до *c*), и частота сердечных сокращений, соответственно, уменьшается. Точно так же, когда максимальный негативный потенциал увеличен (от *a* до *d* на рис. 44.20, *б*), то требуется больше времени, чтобы достигнуть порога ТР-2, когда крутизна фазы 4 остается неизменной, а частота сердечных сокращений, следовательно, уменьшается.

Обычно частота разряда водителя ритма регулируется действием обоих отделов вегетативной нервной системы. Усиленная симпатическая нервная активность посредством высвобождения норадреналина повышает частоту сердечных сокращений, увеличивая, преимущественно, крутизну медленной диастолической деполяризации. Этот механизм увеличения частоты сердечных сокращений осуществляется при физической нагрузке, беспокойстве или некоторых болезнях, например, **лихорадочных инфекционных заболеваниях**.

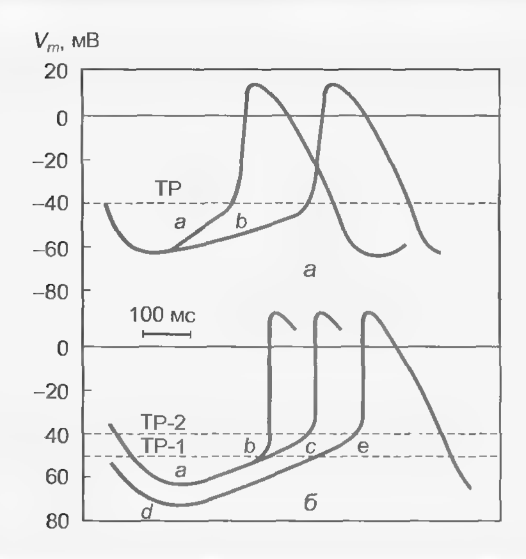


Рис. 44.20. Механизмы, вызывающие изменения частоты разряда пейсмейкера. В *а* уменьшение крутизны фазы нарастания (от *a* до *b*) медленной диастолической деполяризации снижает частоту разряда. В *б* увеличение порогового потенциала (от ТР-1 до ТР-2) или увеличение потенциала покоя (от *a* до *d*) также уменьшает частоту разряда (с изменениями из Hoffman B. F., Cranefield P. F.: *Electrophysiology of the heart*, New York, 1960, McGraw-Hill)

Повышенная активность блуждающего нерва посредством высвобождения ацетилхолина уменьшает частоту сердечных сокращений, гиперполяризуя клеточную мембрану пейсмейкера и уменьшая крутизну медленной диастолической деполяризации (рис. 44.21). Эти механизмы уменьшения частоты сердечных сокращений осуществляются, когда преобладает действие блуждающего нерва. Примером крайнего случая является **вазовагальный обморок**: короткий период головокружения или потери сознания, вызванный интенсивным всплеском вагусной активности. Этот тип обморока является рефлекторным ответом на боль или некоторый психологический стимул.

Изменения активности автономной нервной системы обычно не изменяют частоту сердечных сокращений посредством изменения порогового значения V_m, что инициирует разряд пейсмейкерной клетки узла. Однако некоторые антиаритмические препараты, например, **хинидин** и **прокаинамид**, поднимают пороговый потенциал клеток, обладающих автоматией, до менее негативных величин.

Ионные основы автоматии

Несколько ионных токов вносят вклад в медленную диастолическую деполяризацию, которая характерна для клеток сердца, обладающих автоматией. В пейсмейкерных клетках SA-узла, по крайней мере, три ионных тока опосредуют медленную диастолическую деполяризацию: 1) входящий ток, I_f, вызванный гиперполяризацией; 2) входящий Ca^{2+} ток, I_{Ca}; 3) выходящий ток K^+, I_K (рис. 44.22).

Входящий ток, I_f (*funny*), активируется ближе к концу реполяризации. Этот «странный» ток переносится главным образом Na^+ через специфические каналы, которые отличаются от быстрых Na^+-каналов. Ток был назван «странным», потому что его первооткрыватели не ожидали обнаружить направленный внутрь Na^+-ток

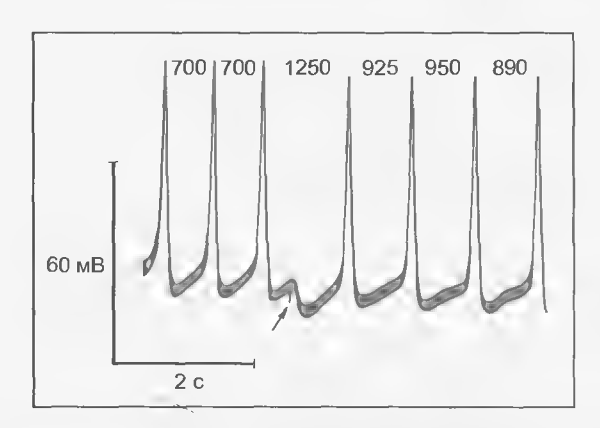


Рис. 44.21. Влияние кратковременного раздражения блуждающего нерва (стрелка) на трансмембранный потенциал, регистрируемый от пейсмейкерной клетки SA-узла препарата изолированного предсердия кошки. Длительности сердечного цикла (мс) обозначены числами наверху рисунка (с изменениями из Jalife J., Moe G. K.: *Circ. Res.* 45:595, 1979 с разрешения American Heart Association)

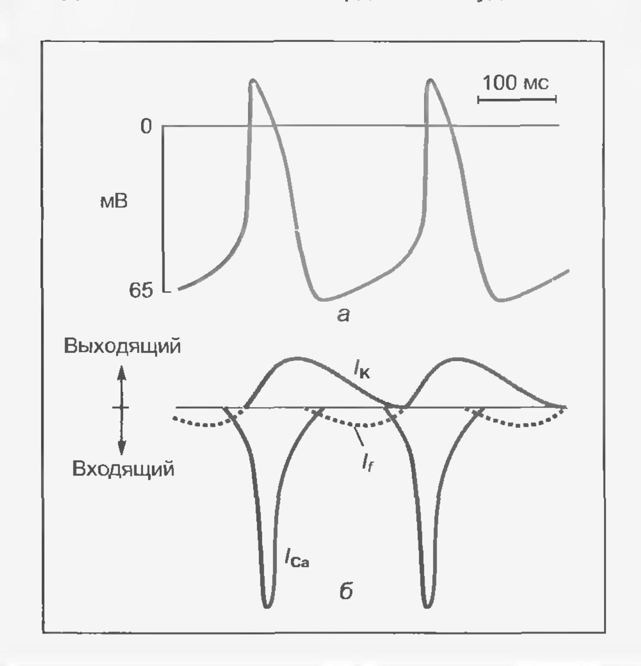


Рис. 44.22. Изменения трансмембранного потенциала (*а*), которые происходят в клетках SA-узла, создаются тремя основными токами (б): 1) входящим током Ca^{2+}, I_{Ca}; 2) вызванным гиперполяризацией входящим током I_f; 3) выходящим током K^+, I_K

в пейсмейкерных клетках после завершения реполяризации. Он активируется по мере того, как мембранный потенциал становится более негативным, чем приблизительно –50 мВ. Чем более негативен мембранный потенциал в это время, тем больше активация I_f.

Второй ток, ответственный за диастолическую деполяризацию, — ток Ca^{2+}, I_{Ca}. Он активируется к концу фазы 4 по мере того, как трансмембранный потенциал достигает величины около –55 мВ (см. рис. 44.22). Как только каналы активированы, вход Ca^{2+} в клетку увеличивается. Этот приток ускоряет диастолическую деполяризацию, которая затем приводит к фазе нарастания потенциала действия. Уменьшение концентрации внешнего Ca^{2+} (рис. 44.23) или добавление антагонистов кальциевого канала (рис. 44.24) снижает амплитуду потенциала действия и крутизну медленной диастолической деполяризации в клетках SA-узла.

Прогрессивной диастолической деполяризации, опосредованной двумя входящими токами, I_f и I_{Ca}, противодействует выходящий ток K^+ задержанного аномального выпрямления, I_K. Эта утечка K^+ стремится реполяризовать клетку после нарастания потенциала действия. Калий продолжает выходить наружу в течение значительного времени после максимальной реполяризации, но этот выход уменьшается на всем протяжении фазы 4 (см. рис. 44.22). Как только ток уменьшается, его противодействие деполяризующим влияниям двух входящих токов (I_{Ca} и I_f) также постепенно уменьшается.

Ионные основы автоматии в пейсмекейрных клетках AV-узла похожи на таковые в клетках SA-узла. Подобные механизмы также отвечают за автоматию в волокнах Пуркинье желудочков за исключением того, что в них не участвует Ca^{2+}-ток. Другими словами, медленная диастолическая деполяризация опосредована преимущественно неустойчивостью между влиянием вызванного гиперполяризацией входящего тока I_f и постепенно уменьшающимся выходящим K^+ током I_K.

Нейротрансмиттеры вегетативной нервной системы воздействуют на автоматию, изменяя клеточные трансмембранные ионные токи. Адренергические трансмиттеры увеличивают все три тока, обусловливающих автоматию SA-узла. Чтобы увеличить крутизну диастолической деполяризации, усиление I_f и I_{Ca} адренергическими трансмиттерами должно превысить усиление I_K.

Гиперполяризация, вызванная ацетилхолином, который высвобождается из окончаний блуждающего нерва, достигается увеличением g_K (см. рис. 44.21). Это изменение в проводимости опосредуется через активацию специфических K^+-каналов: **K^+-каналов, регулируемых ацетилхолином**. Ацетилхолин также понижает токи I_f и I_{Ca}. Влияние автономной нервной системы на клетки сердца более детально описано в гл. 46.

Угнетающее влияние импульсов, возникающих с высокой частотой

Автоматия пейсмейкерных клеток уменьшается после цикла возбуждений, возникающих с высокой частотой. Это явление известно как **overdrive suppression (угнетающее влияние импульсов, возникающих с высокой частотой)**. Возбуждение SA-узла ведет к подавлению автоматии других локусов, так как его собственная ритмическая активность больше, чем у других латентных водителей ритма сердца.

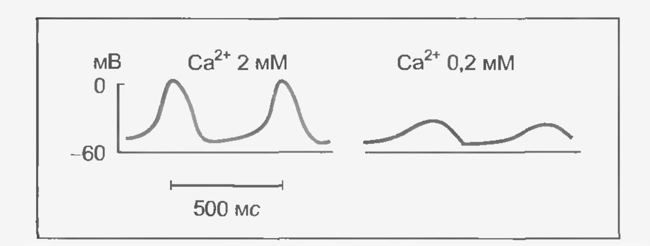


Рис. 44.23. Трансмембранные потенциалы действия, зарегистрированные от пейсмейкерных клеток SA-узла препарата изолированного предсердия кролика. Концентрация Ca^{2+} в перфузионной камере была снижена с 2 мМ до 0,2 мМ (с изменениями из Kohlhardt M., Figulla H. R., Tripathi O.: *Basic Res. Cardiol.* 71:17, 1976)



Рис. 44.24. Влияние нифедипина (5,6 · 10⁻⁷ М), антагониста Ca^{2+}-каналов, на трансмембранные потенциалы, регистрируемые от клеток SA-узла кролика (из Ning W., Wit A. L.: *Am. Heart. J.* 106:345, 1983)

Если эктопический фокус в одном из предсердий внезапно начал разряжаться с высокой частотой (например, 150 импульсов в минуту) у человека с нормальной частотой сердечных сокращений в 70 ударов в минуту, эктопический очаг станет водителем ритма для всего сердца. Когда такой фокус, разряжающийся с высокой частотой, внезапно перестает разряжаться, SA-узел может короткое время оставаться молчащим из-за предыдущего подавления его собственной активности высокочастотным эктопическим очагом. Интервал от конца периода «молчания» до того, как SA-узел начинает снова генерировать импульсы, называется **временем восстановления активности синоатриального узла**. У пациентов с **синдромом слабости синоатриального узла** время восстановления режима синусного узла увеличено. В результате возникший период **асистолии** (остановки сердечных сокращений) может вызвать потерю сознания.

Угнетение автоматии под влиянием высокочастотной активности происходит в результате действия мембранного насоса, Na^+/ K^+-АТФазы, который выбрасывает 3 Na^+ из клетки в обмен на 2 K^+. Обычно некоторое количество Na^+ поступает в клетку сердца в течение каждой деполяризации. Поэтому чем чаще клетка деполяризуется, тем большее количество Na^+ за минуту поступает в нее. При высоких частотах возникновения возбуждения активность Na^+/K^+-АТФазы увеличивается, чтобы вывести это повышенное количество Na^+ из внутренней среды клетки. Так как количество Na^+, выводимого насосом, превышает количество K^+, который поступает внутрь, активность Na^+/K^+-АТФазы приводит к гиперполяризации клетки. Следовательно, медленная диастолическая деполяризация требует большего количества времени, чтобы достигнуть порога генерации импульсов, как показано на рис. 44.20, *б*. Кроме того, когда действие высокой частоты внезапно прекращается, деятельность Na^+/K^+-АТФазы не замедляется мгновенно, а временно остается гиперактивной. Это чрезмерное выведение Na^+ противодействует постепенной деполяризации пейсмейкерной клетки в течение фазы 4 и, таким образом, временно подавляет ее собственную клеточную автоматию.

44.7.2. Проведение в предсердиях

Из SA-узла сердца импульсы радиально распространяются по всему правому предсердию по обычным предсердным волокнам миокарда со скоростью проведения около 1 м/с (рис. 44.25). Специальный путь, передний межпредсердный пучок миокарда (или пучок Бахмана), проводит импульс из SA-узла непосредственно к левому предсердию. Волна возбуждения, направляющаяся вниз через правое предсердие, в конечном счете, достигает AV-узла, который является обычно единственным путем прохождения сердечного импульса к желудочкам.

Конфигурация предсердного трансмембранного потенциала показана на рис. 44.19, *в*. По сравнению с потенциалом, записанным от типичного желудочкового волокна (см. рис. 44.19, *а*), плато потенциала действия предсердий (фаза 2) более короткое и менее выраженное, а реполяризация (фаза 3) более длительная. Длительность потенциала действия у кардиомиоцитов

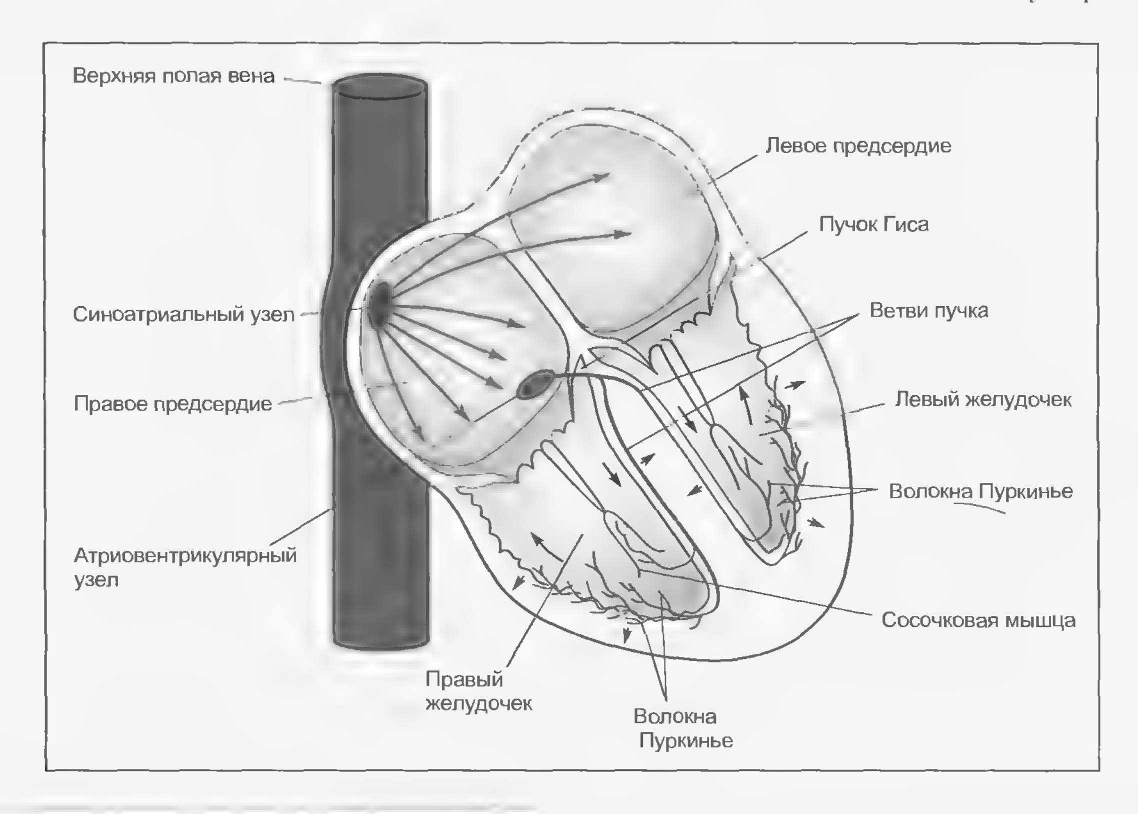


Рис. 44.25. Проводящая система сердца

предсердий короче, чем у потенциалов действия желудочковых кардиомиоцитов, потому что выход K^+ в течение плато у предсердных кардиомиоцитов больше, чем у желудочковых.

44.7.3. Атриовентрикулярное проведение

Волна возбуждения из предсердий достигает желудочков через AV-узел. У взрослых людей этот узел около 22 мм в длину, 10 мм в ширину и 3 мм в толщину. Узел расположен сзади, на правой стороне межпредсердной перегородки, вблизи устья коронарного синуса. AV-узел содержит те же самые два типа клеток, что и SA-узел, но круглые клетки в нем менее распространены, а преобладают удлиненные.

AV-узел состоит из трех функциональных областей: 1) AN (atrium-nodus) — переходная зона между предсердием и остальной частью узла; 2) N (nodus) — средняя часть AV-узла; 3) NH (nodus-His) – зона, в которой волокна узла постепенно сливаются с пучком Гиса и которая представляет собой верхнюю часть специализированной проводящей системы желудочков. Обычно AV-узел и пучок Гиса являются единственными проводящими путями для импульсов сердца, по которым импульсы сердца проходят от предсердий к желудочкам.

У некоторых людей есть дополнительные проводящие AV-пути. Так как эти проводящие пути часто являются основой для петли реентри (см. рис. 44.30), то они могут быть связаны с серьезными нарушениями сердечного ритма. **Синдром Вольффа—Паркинсона—Уайта**, представляющий собой порок развития, является очень распространенным в клинике расстройством, при котором обходные тракты волокон миокарда служат как добавочный путь между предсердиями и желудочками. Обычно он не вызывает функциональных отклонений. Это нарушение легко обнаружить на ЭКГ, потому что часть желудочкового миокарда возбуждается через обходной путь прежде, чем остальная часть миокарда желудочка возбуждается через AV-узел и систему Гиса—Пуркинье. Это предшествующее возбуждение может быть замечено как необычная конфигурация в желудочковом (*QRS*) комплексе ЭКГ. Иногда, однако, развивается круговая циркуляция волны возбуждения, в которой предсердный импульс проводится к желудочкам через один из двух AV-проводящих путей (AV-узел или обходной путь) и затем обратно к предсердиям через другой из этих двух проводящих путей. Непрерывное движение по кругу приводит к очень быстрому ритму (**суправентрикулярной тахикардии**). Этот быстрый ритм может быть неполноценным, потому что не дает желудочкам достаточного времени для наполнения. Транзиторная блокада AV-узла, создаваемая внутривенным введением аденозина или рефлекторным увеличением активности блуждающего нерва (при надавливании области каротидного синуса на шее), обычно прекращает тахикардию и восстанавливает нормальный синусный ритм.

Несколько свойств AV-проведения имеют физиологическое и клиническое значение. Основная задержка при прохождении импульса от предсердий к желудочкам происходит в AN- и N-областях AV-узла. Скорость проведения меньше в N-области, чем в AN. Однако длина пути существенно больше в AN-, чем в N-областях. Время проведения через AN- и N-области объясняет задержку между началом ***P*-волны** (электрическое проявление распространения возбуждения по предсердиям) и ***QRS*-комплекса** (распространение возбуждения по желудочкам) на ЭКГ (см. рис. 44.33). *Функционально задержка между возбуждением предсердий и желудочков делает возможным оптимальное наполнение желудочков кровью во время сокращения предсердий.*

В N-области преобладают потенциалы действия с медленным ответом. Потенциал покоя составляет приблизительно –60 мВ, скорость нарастания низка (примерно 5 В/с) и скорость проведения — около 0,05 м/с. Тетродотоксин, который блокирует быстрые Na^+-каналы, фактически никак не влияет на потенциалы действия в этой области (или на любые другие волокна с медленным ответом). Наоборот, антагонисты Ca^{2+}-канала уменьшают амплитуду и длительность потенциалов действия (рис. 44.26) и угнетают AV-проведение. Формы потенциалов действия в AN-области промежуточные по значениям между формами потенциалов действия в N-области и предсердиях. Точно так же потенциалы действия в NH-области переходные между значениями потенциалов действия в N-области и пучке Гиса.

Подобно другим потенциалам действия с медленным ответом, относительный рефрактерный период клеток в N-области значительно выходит за пределы периода полной реполяризации, т.е. эти клетки проявляют постреполяризационную рефрактерность (см. рис. 44.16). Как только время между последовательными деполяризациями предсердий уменьшается, проведение через AV-узел замедляется (рис. 44.27). Аномальное замедление времени AV-проведения называется **AV-блокадой первой степени** (см. рис. 44.38, *а*). Бо́льшая часть замедления AV-проведения, возникающая при уменьшении продолжительности цикла предсердий, происходит в N-области AV-узла.

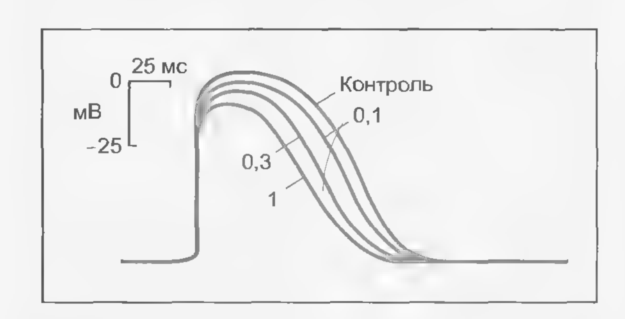


Рис. 44.26. Трансмембранные потенциалы, записанные от клеток AV-узла кролика в контроле и в присутствии антагониста кальциевого канала дилтиазема в концентрациях 0,1, 0,3 и 1 мкМ/л (с изменениями Hirth C., Borchard U., Hafner D.: *J. Mol. Cell. Cardiol.* 15:799, 1983)



Рис. 44.27. Изменения времени проведения между предсердием и пучком Гиса (А—Н), вызванные стимуляцией предсердий с различной длительностью межстимуляционного интервала, у группы людей в контроле и при рефлекторно вызванном усилении активности блуждающего нерва, произведенного внутривенным введением фенилэфрина (с изменениями из Page R. L. et al: *Circ. Res.*, 68:1614, 1991 с разрешения American Heart Association)

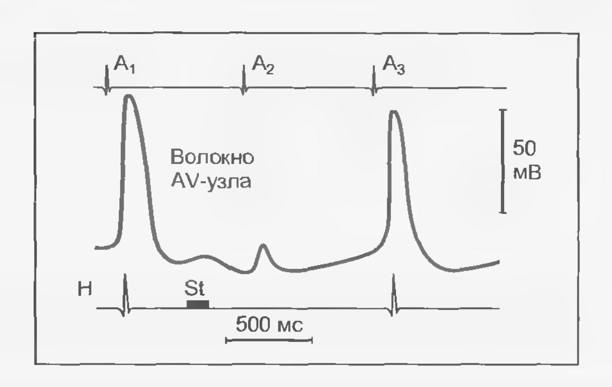


Рис. 44.28. Влияния кратковременного раздражения блуждающего нерва (St) на трансмембранный потенциал, регистрируемый от волокна AV-узла кролика. Обратите внимание, что вскоре после стимуляции блуждающего нерва мембрана волокна гиперполяризовалась. Возбуждение от предсердий (A_2), которое достигает AV-узла, когда клетка была гиперполяризована, не проводится, о чем свидетельствует отсутствие деполяризации на электрограмме пучка Гиса (H). Предсердные возбуждения, которые предшествовали (A_1) и следовали (A_3) за возбуждением A_2, проводились в его области (с изменениями из Mazgalev T. et al: *Am. J. Physiol.* 251:H631, 1986)

Импульсы блокируются в AV-узле при тех частотах стимуляции, которые легко проводятся в других областях сердца. Если предсердия деполяризуются с высокой частотой повторения, только часть (например, одна половина) предсердных импульсов может быть проведена через AV-соединение к желудочкам. Характер проведения, при котором только часть предсердных импульсов проводится к желудочкам, называется **AV-блокадой второй степени** (см. рис. 44.38, *б*). Этот тип блокады может защищать желудочки от чрезмерно частых сокращений, при которых время для их заполнения между сокращениями может быть недостаточным.

В AV-узле может происходить ретроградное проведение. Однако время проведения возбуждения в этом случае значительно больше, и импульс блокируется при более низких частотах, когда проводится в ретроградном, а не в прямом направлении. В конечном счете, AV-узел является подходящим местом для возникновения реентри.

Вегетативная нервная система регулирует AV-проведение. Слабое действие блуждающего нерва может просто увеличить время AV-проведения. Таким образом, для любой существующей длительности цикла предсердия время проведения от предсердия к пучку Гиса (А—Н) или от предсердия к желудочку (А—V) будет увеличено при стимуляции блуждающего нерва (см. рис. 44.27). Более сильное действие блуждающего нерва может вызывать блокирование проведения в узле некоторых или всех импульсов из предсердий. Характер проведения, при котором ни один из предсердных импульсов не достигает желудочков, называется **AV-блокадой третьей степени**, или **полной AV-блокадой** (см. рис. 44.38, *в*). Задержка, вызванная раздражением блуждающего нерва, или отсутствие проведения через AV-узел происходит, главным образом, в N-области узла. Ацетилхолин, высвобождаемый нервными волокнами блуждающего нерва, гиперполяризует проводящие волокна в N-области (рис. 44.28). Чем больше гиперполяризация во время прихода предсердного импульса, тем больше нарушается AV-проведение. В эксперименте, показанном на рис. 44.28, волокна блуждающего нерва интенсивно стимулируются (St) сразу перед второй предсердной деполяризацией (A_2). Этот предсердный импульс приходит к клетке AV-узла, когда ее мембрана максимально гиперполяризована в ответ на стимуляцию блуждающего нерва. Отсутствие соответствующей деполяризации пучка Гиса говорит о том, что раздражение блуждающего нерва предотвращает проведение второго предсердного импульса через AV-узел. Только малый локальный ответ на второй предсердный импульс виден на записи от проводящего волокна.

Симпатические нервы сердца, наоборот, облегчают AV-проведение. Они уменьшают время AV-проведения и повышают частоту ритмической активности латентных пейсмейкеров (водителей ритма) в AV-узле. Норадреналин, высвобождаемый из терминалей симпатического нерва, увеличивает амплитуду и крутизну нарастания потенциала действия клеток AV-узла преимущественно в AN- и N-областях.

44.7.4. Проведение в желудочках

Пучок Гиса проходит субэндокардиально вниз приблизительно на 1 см по правой стороне межжелудочковой перегородки и затем разделяется на правую и левую **ножки пучка** (см. рис. 44.25; рис. 44.29). Правая ножка, которая является прямым продолжением пучка Гиса, направляется вниз по правой стороне межжелудочковой перегородки. Левая ножка пучка, которая значительно толще, чем правая, отходит почти перпендикулярно от пучка Гиса и проникает через межжелудочковую перегородку. На субэндокардиальной по-

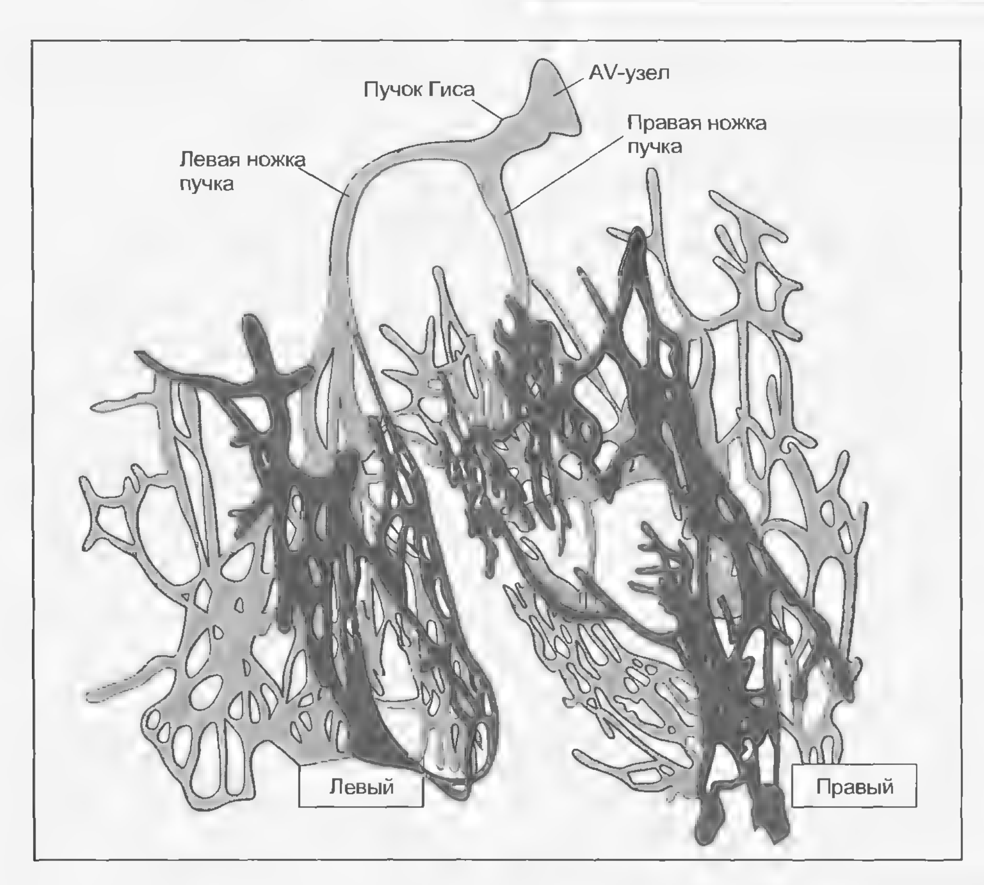


Рис. 44.29. Атриовентрикулярная и вентрикулярная проводящие системы сердца теленка (с изменениями из DeWitt L. M.: *Anat. Rec.* 3:475, 1909)

верхности левой стороны межжелудочковой перегородки левая ножка пучка разделяется на тонкую переднюю и толстую заднюю ветви.

Проведение импульса по правой или левой ножке пучка или в любом отделе левой ножки пучка может быть нарушено. Блоки проведения развиваются в одном или во многих участках этих проводящих путей как следствие **ишемической болезни сердца** или дегенеративных процессов, связанных со старением, и они вызывают характерные изменения ЭКГ. Блокада любой из основных ножек пучка Гиса называется **блокадой правой** или **левой ножек пучка**. Блокада любой ветви левой ножки пучка называется левым передним или левым задним **хемиблоком**.

Правая ножка пучка и две ветви левой ножки пучка в конечном счете ветвятся, образуя сложную сеть проводящих волокон, названных **клетками Пуркинье**, которые распространяются по субэндокардиальным поверхностям обоих желудочков. У некоторых видов млекопитающих, например у крупного рогатого скота, сеть клеток Пуркинье организована в виде дискретных, инкапсулированных волокон (см. рис. 44.29).

У клеток Пуркинье есть множество линейно организованных саркомеров, таких же, как у кардиомиоцитов. Однако Т-тубулярная система в них отсутствует у многих видов, хотя хорошо развита в кардиомиоцитах. Клетки Пуркинье – самые крупные клетки сердца: они имеют диаметр от 70 до 80 мкм, в то время как диаметр кардиомиоцитов желудочков лежит в диапазоне от 10 до 15 мкм. Частично из-за большого диаметра скорость проведения возбуждения (от 1 до 4 м/с) в этих волокнах превышает скорость у любого другого типа сердечных волокон. Более высокая скорость проведения обеспечивает быструю активацию всей эндокардиальной поверхности желудочков.

Потенциалы действия, отводимые от клеток Пуркинье, похожи на потенциалы действия обычных желудочковых клеток миокарда (см. рис. 44.9 и 44.19, *а*). В общих чертах, фаза 1 ярко выражена у потенциалов действия клеток Пуркинье (см. рис. 44.13), а длительность плато (фаза 2) имеет промежуточное значение между плато у эпикардиальных кардиомиоцитов и кардиомиоцитов более глубоких слоев миокарда (см. рис. 44.9).

Из-за длинного рефрактерного периода потенциалов действия клеток Пуркинье многие ранние импульсы предсердий, которые проводятся через AV-узел, блокируются клетками Пуркинье. Блокада этих предсердных импульсов предотвращает экстрасистолу желудочков. Эта функция защиты желудочков против влияний внеочередных предсердных импульсов особенно выражена при медленном сердечном ритме, потому что длительность потенциала действия и, следовательно, эффективный рефрактерный период клеток Пуркинье изменяются обратно пропорционально частоте сердечных сокращений (см. рис. 44.17). При медленных сердечных ритмах удлинен главным образом эффективный рефрактерный период (фаза абсолютной рефрактерности) клеток Пуркинье, при увеличении частоты сердечных со-

кращений рефрактерный период уменьшается. В ответ на изменения ритма происходят также изменения в рефрактерном периоде схожей направленности в кардиомиоцитах желудочков (см. рис. 44.9). Однако в AV-узле эффективный рефрактерный период в нормальном диапазоне частот сердечных сокращений заметно не изменяется, но существенно увеличивается при очень частом сердечном ритме (см. рис. 44.27). Следовательно, *когда предсердие возбуждается с высокой частотой, именно AV-узел защищает желудочки от этих чрезмерно высоких частот.*

Первые области желудочков, которые возбуждаются импульсами, приходящими из AV-узла, — межжелудочковая перегородка (за исключением базальной части) и сосочковые мышцы. Волна возбуждения распространяется по перегородке с обеих, левой и правой, эндокардиальных поверхностей. Раннее сокращение перегородки делает ее более жесткой, что позволяет ей выполнять роль как бы опорной точки для сокращения остального миокарда желудочков. К тому же раннее сокращение сосочковых мышц предотвращает выворачивание AV-клапанов во время систолы желудочков.

Эндокардиальные поверхности обоих желудочков активируются быстро, но волна возбуждения распространяется от эндокарда до эпикарда с более медленной скоростью (приблизительно от 0,3 до 0,4 м/с). Эпикардиальная поверхность правого желудочка активируется раньше, чем левого, потому что стенка правого желудочка существенно тоньше, чем левого. Апикальные и центральные эпикардиальные области обоих желудочков также активируются несколько ранее, чем их соответствующие базальные области. Последние области желудочков, которые будут возбуждены, — задние базальные эпикардиальные области и малая зона в базальной части межжелудочковой перегородки.

44.7.5. Реентри (циркуляция волны возбуждения)

При определенных условиях сердечный импульс может снова возбудить некоторую область миокарда, через которую проходил ранее. Это явление, известное как **реентри** (циркуляция волны возбуждения), ответственно за многие клинические **аритмии** (нарушения сердечного ритма). Оно может быть **упорядоченным** или **беспорядочным**. При упорядоченной форме реентри импульс проходит по фиксированному анатомическому пути, в то время как при беспорядочной форме реентри путь непрерывно меняется.

Условия, необходимые для реентри, иллюстрируются рис. 44.30. В каждой из четырех схем рисунка одиночный пучок (S) сердечных волокон разделяется на левую (L) и правую (R) ветви. Перемычка (C) проходит между двумя ветвями. Обычно импульс, перемещающийся по пучку S, проводится по ветвям L и R (рис. 44.30, *а*). После того, как импульс доходит до перемычки C, он входит с обеих сторон и гасится в точке столкновения. Импульс с левой стороны не может пройти дальше, потому что ткань там абсолютно рефрактерна; она только что была деполяризована с другой стороны. Импульс также не может пройти через перемычку C справа по той же самой причине.

На рис. 44.30, *б* показано, что импульс не может замкнуть цепь, если существует блок его прямого проведения в ветвях L и R пучка волокон. Кроме того, если блок прямого и ретроградного проведения импульса есть в любой точке петли (т.е. ветвь R на рис. 44.30, *в*), импульс также не может быть проведен.

Необходимое условие для реентри состоит в том, что в некоторой точке петли импульс может проходить в одном направлении, но не в другом. Это явление названо **однонаправленным блоком**. Как показано на рис. 44.30, *г*, импульс может нормально проходить вниз по ветви L и блокируется в прямом направлении в ветви R. Импульс, который проводился вниз по ветви L и через перемычку C, может проникнуть через область угнетения в ветви R в ретроградном направлении, хотя импульс, проводящийся в прямом направлении, блокирован в том же самом месте. Почему заблокирован импульс, который проводился в прямом направлении, а не в ретроградном? Причина заключается в том, что импульс, проводящийся в прямом направлении, достигает области угнетения в ветви R ранее, чем ретроградный импульс, так как последний проделывает более длинный путь. Следовательно, импульс, проводящийся в прямом направлении, может быть блокирован просто потому, что он достигает области угнетения в течение фазы абсолютной рефрактерности. Если ретроградный импульс достаточно задержан, то рефрактерный период может закончиться, и импульс будет проводиться в обратном направлении в пучок S.

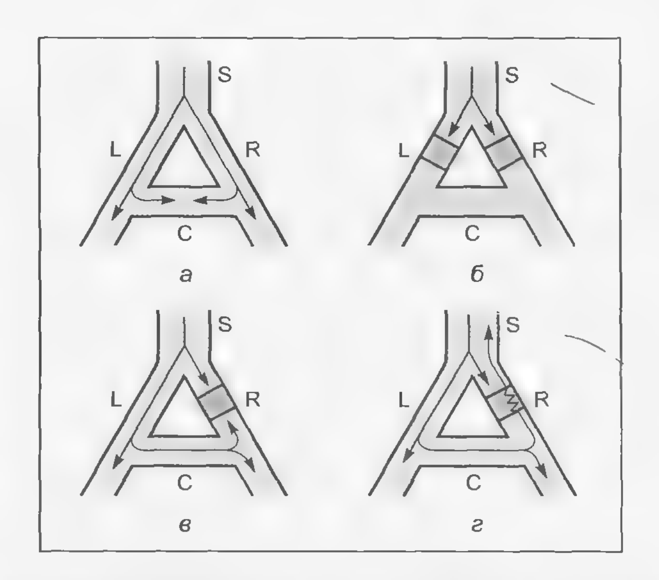


Рис. 44.30. Роль одностороннего блока в механизме циркуляции возбуждения. В *а* волна возбуждения, проходящая по одиночному пучку волокон (S), продолжает идти по левой (L) и правой (R) ветви. Волна деполяризации входит в перемычку (C) с обоих концов и гасится в зоне столкновения. В *б* волна блокирована в ветвях R и L. В *в* двусторонний блок находится в ветви R. В *г* односторонний блок находится в ветви R. Импульс, распространяющийся в прямом направлении, блокируется, но ретроградный импульс проводится через блок и повторно поступает в пучок S

Хотя однонаправленный блок – необходимое условие для реентри, сам он не может вызвать циркуляции возбуждения. *Чтобы возникло реентри, эффективный рефрактерный период области реентри должен быть короче, чем время проведения по петле.* На рис. 40.30, *г* показано, что если ткань, располагающаяся немного выше зоны угнетения ветви R, все еще рефрактерна от распространяющейся в прямом направлении деполяризации, то ретроградный импульс не будет проводиться в пучок S. Следовательно, условиями, поддерживающими реентри, являются те, которые продлевают время проведения или сокращают эффективный рефрактерный период.

Функциональные компоненты петель реентри, ответственные за специфические аритмии в интактном сердце, разнообразны. Некоторые петли большие и включают все специализированные проводящие пути, в то время как другие микроскопические. Петля может включать кардиомиоциты, специализированные волокна проводящей системы, клетки узлов и атриовентрикулярные ткани почти в любой мыслимой компоновке. К тому же клетки сердца в петле могут быть нормальными или патологическими.

44.7.6. Триггерная активность

Триггерная (пусковая или запускающая) активность называется так потому, что всегда сопряжена с предшествующим потенциалом действия. Аритмии, вызванные ею, обычно трудно отличить от вызванных реентри, потому что циркуляция возбуждения по кругу также сопряжена с предшествующим потенциалом действия. Пусковая активность вызывается **следовыми** **деполяризациями**. Различают два типа следовых деполяризаций: **раннюю (early afterdepolarization — EAD)** и **задержанную (delayed afterdepolarization — DAD)**. EAD появляются в конце плато (фаза 2) или приблизительно с середины реполяризации (фаза 3), в то время как DAD ближе к самому концу реполяризации или сразу после полной реполяризации (фаза 4).

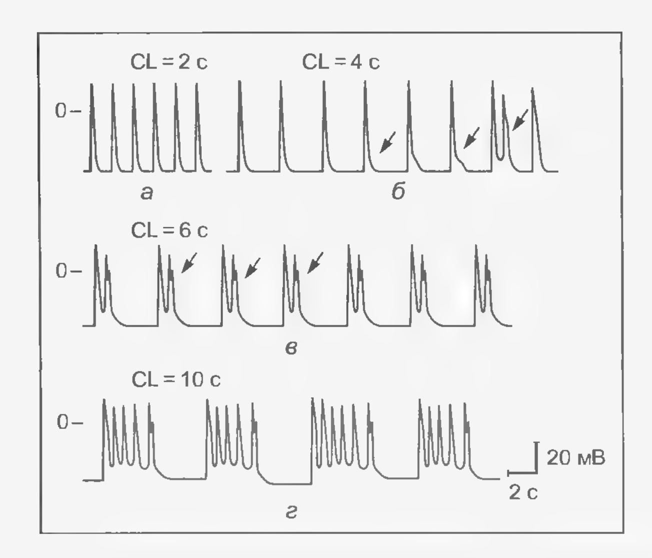


Рис. 44.31. Эффект стимуляции с различным межстимуляционным интервалом (CL) на вызванные цезием ранние постдеполяризации (EAD) в волокне Пуркинье собаки. (*а*) EAD не выражены. (*б*) Первые появления EAD (*стрелки*). Третья EAD достигает порога и инициирует потенциал действия (*третья стрелка*). (*в*) EAD, которые возникают после каждой вызванной стимуляцией деполяризации, инициируют потенциал действия. (*г*) Инициируемые потенциалы действия формируют залповую активность

Ранние следовые деполяризации

EAD имеют тенденцию возникать ближе к концу плато потенциала действия или в течение фазы реполяризации, но прежде чем она полностью закончится. Чаще всего EAD возникают тогда, когда преобладает медленная частота сердечных сокращений; высокая подавляет их. В эксперименте, показанном на рис. 44.31, в препарате изолированного волокна Пуркинье EAD вызваны цезием. Явных следовых деполяризаций не наблюдается, когда препарат искусственно стимулируется импульсами с межстимуляционным интервалом в 2 с. Если длительность межстимуляционного интервала увеличивается до 4 с, то появляются EAD. Большинство EAD подпороговые (*первые две стрелки*), но одна из EAD достигает порога и запускает потенциал действия. Когда длительность межстимуляционного интервала увеличивается до 6 с, каждый вызванный стимуляцией потенциал действия генерирует EAD, которая запускает второй потенциал действия. Кроме того, когда длительность межстимуляционного интервала увеличивается до 10 с, каждый вызванный стимуляцией потенциал действия запускает залп из четырех или пяти дополнительных потенциалов действия.

EAD чаще возникает в клетках сердца с длительными потенциалами действия, чем в клетках с более короткими. Например, EAD можно быстрей вызвать в кардиомиоцитах из глубинных слоев стенки желудочков, чем в кардиомиоцитах из эндокардиальных или эпикардиальных областей вследствие различия в длительностях потенциала действия этих клеток (см. рис. 44.9). Кроме того, EAD могут быть воспроизведены экспериментальными воздействиями, которые продлевают потенциал действия. Как мы уже видели, в эксперименте, показанном на рис. 44.31, EAD начинают превалировать при увеличении длительности межстимуляционного интервала. Подобные увеличения длительности межстимуляционного интервала продлевают потенциал действия (см. рис. 44.17), и это вносит вклад в генерацию EAD. Некоторые антиаритмические препараты, такие как **хинидин**, продлевают потенциал действия. В результате они увеличивают вероятность возникновения EAD. Следовательно, *антиаритмические препараты также часто являются проаритмическими*.

Прямая корреляция между длительностью потенциала действия клетки и ее способности к развитию EAD, вероятно, связана со временем, требуемым для восстановления от инактивации Ca^{2+}-каналам в мембранах клетки. Когда длительность потенциала действия увеличена, Ca^{2+}-каналы, которые были активированы в начале плато, имеют достаточное время, чтобы восстановиться от инактивации (т. е. реактивироваться), прежде чем

клетка полностью реполяризуется. Эта вторичная активация может запустить раннюю постдеполяризацию.

Задержанные постдеполяризации

В отличие от EAD, DAD чаще происходят, когда частота сердечных сокращений высока. Наиболее важные характеристики DAD показаны на рис. 44.32. В эксперименте, представленном на этом рисунке, трансмембранные потенциалы зарегистрированы от волокон Пуркинье, подвергнутых воздействию высокой концентрации ацетилстрофантидина, вещества, подобного дигиталису. В отсутствие каких-либо сильных раздражителей эти клетки молчащие.

В каждой записи на рис. 44.32 последовательность из шести полученных в ответ на искусственную стимуляцию деполяризаций вызывалась импульсами с определенной длительностью. При длительности межстимуляционного интервала в 800 мс (рис. 44.32, *а*) последняя вызванная стимуляцией деполяризация сопровождается кратковременной DAD, которая не достигает порога. Когда эта следовая деполяризация спадает, то трансмембранный потенциал остается постоянным до тех пор, пока не подается другой управляющий стимул. Фазу нарастания DAD можно увидеть после каждой из первых пяти вызванных стимуляцией деполяризаций.

При уменьшении длительности межстимуляционного интервала до 700 мс (см. рис. 44.32, *б*) DAD, которая следовала за последним вызванным стимуляцией сокращением, достигает порога, и в результате наступает не вызванная стимуляцией деполяризация (или экстрасистола). Эта экстрасистола сама сопровождается подпороговым потенциалом последействия. Уменьшение длительности межстимуляционного интервала до 600 мс (рис. 44.32, *в*) также вызывает экстрасистолу после последней вызванной стимуляцией деполяризации. Однако потенциал последействия, который следует за экстрасистолой, достигает порога, и возникает вторая экстрасистола. Когда шесть вызванных стимуляцией деполяризаций отделены интервалами в 500 мс (рис. 44.32, *г*), следует последовательность из трех экстрасистол. Более короткая длительность стимулирующего импульса или немного бóльшие концентрации ацетилстрофантидина вызывают длинную последовательность не вызванных стимуляцией сокращений; такая последовательность напоминает пароксизмальную тахикардию (см. рис. 44.40).

DAD связаны с повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+}. Амплитуды DAD увеличиваются при воздействиях, которые повышают концентрацию внутриклеточного Ca^{2+}. В число таких воздействий входят увеличение концентрации внеклеточного Ca^{2+} и введение токсических количеств гликозидов наперстянки. Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} вызывает его осциллирующий выброс из саркоплазматического ретикулума. Следовательно, в кардиомиоцитах DAD сопровождаются малыми ритмическими изменениями в развиваемой силе. Высокая концентрация внутриклеточного Ca^{2+} также активируют некоторые

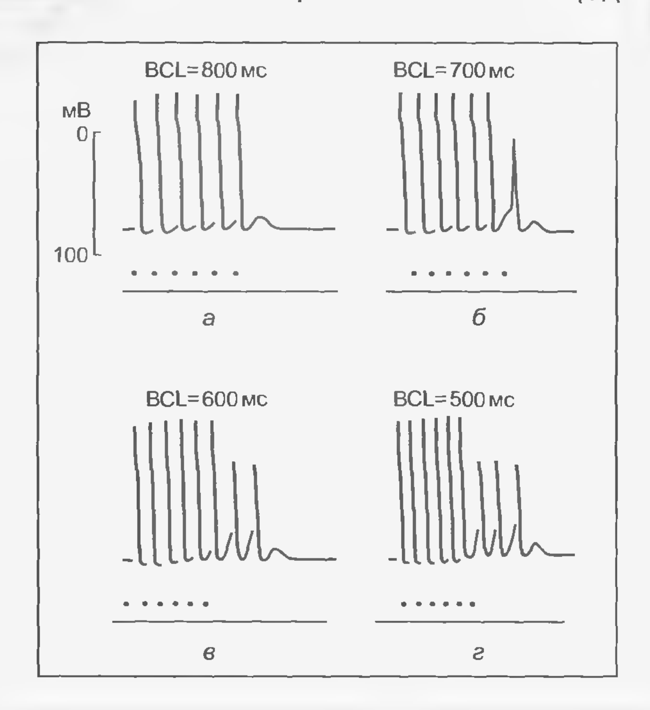


Рис. 44.32. Трансмембранные потенциалы действия, зарегистрированные от изолированных волокон Пуркинье собаки. Ацетилстрофантидин, вещество, похожее на дигиталис, был добавлен в перфузионную камеру. Последовательности из шести сокращений (обозначено точками) вызывались стимуляцией при межстимуляционных интервалах (BCL), равных, соответственно, 800, 700, 600 и 500 мс. Обратите внимание, что внеочередные потенциалы, возникающие на фоне DAD, появлялись после вызванных стимуляцией потенциалов действия и достигали порога после последнего вызванного стимуляцией потенциала действия от *б* к *г* (из Ferrier G.R., Saunders J.H., Mendez C.: *Circ. Res.* 32:600, 1973 с разрешения American Heart Association)

мембранные каналы, которые проводят Na^+ и K^+. Суммарный поток этих катионов составляет **транзиторный входящий ток** I_{ti}, который является, по крайней мере, частично ответственным за следовую деполяризацию мембраны клетки. Повышенная концентрация внутриклеточного Ca^{2+} может также активировать Na^+/Ca^{2+}-обменник. Этот электрогенный обменник, который закачивает 3 Na^+ в клетку в обмен на 1 Ca^{2+}, выводимый из клетки, также создает суммарный ток катионов внутрь, вносящий вклад в DAD.

44.8. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Электрокардиография позволяет врачу сделать заключение о пути распространения волны возбуждения в сердце, регистрируя изменения электрического потенциала от различных участков поверхности тела. Анализируя детали этих флуктуаций электрического потенциала, врач получает ценные сведения: 1) об анатомической ориентации сердца; 2) относительных размерах камер; 3) различных нарушениях ритма и проведения; 4) степени, местоположении и прогрессе ишемического повреждения миокарда; 5) эффектах измененных концентраций электролита; 6) влиянии определенных препаратов (особенно наперстянки, анти-

аритмических средств и антагонистов Ca^{2+}-каналов). В этом подразделе рассматриваются только элементарные принципы, так как электрокардиография является обширной и комплексной дисциплиной.

44.8.1. Скалярная электрокардиография

Отведение в электрокардиографии – это электрическое соединение кожной поверхности пациента с регистрирующим устройством (электрокардиографом). Контакты от пациента связаны с гальванометром (устройством, измеряющим силу электрического тока), который находится в электрокардиографе. Точки отведений, используемые для записи обычных ЭКГ, располагаются в определенных плоскостях тела. Различные электродвижущие силы, которые существуют в сердце, в любой момент могут быть изображены трехмерным **вектором** (величина, имеющая численное значение и направление). Система отведений для регистрации, ориентируемая в определенной плоскости, выделяет проекцию трехмерного вектора на эту плоскость. Разность потенциалов между двумя отводящими электродами представляет проекцию вектора на линию между двумя отведениями. Компоненты векторов, проецируемые на такие линии, являются не векторами, а **скалярными величинами** (имеющими величину, но не направление). Следовательно, регистрация временных изменений разности потенциалов между двумя точками на поверхности кожи называется скалярной ЭКГ.

Скалярная ЭКГ обнаруживает временные изменения электрического потенциала между некоторыми точками на поверхности кожи и индифферентным электродом или между парами точек на поверхности кожи. Сердечный импульс распространяется в виде сложной трехмерной волны возбуждения. Следовательно, точная конфигурация ЭКГ изменяется от индивидуума к индивидууму, и у любого из них картина меняется в зависимости от анатомического местоположения отведения. Графическое изображение электрической активности, зарегистрированной методом ЭКГ, называется **кривой ЭКГ**.

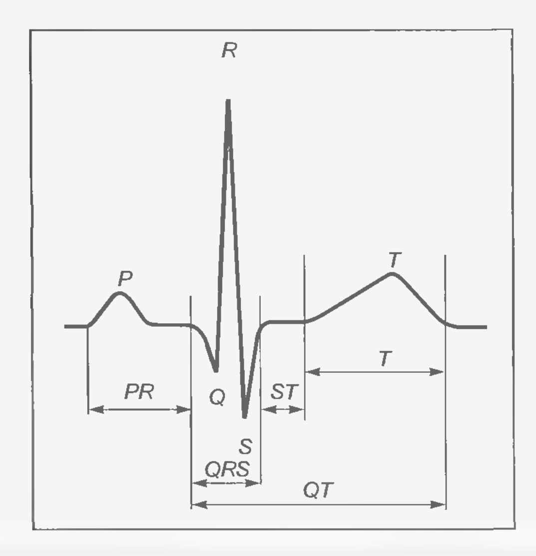


Рис. 44.33. Основные волны, зубцы и интервалы типичной скалярной электрокардиограммы

В общих чертах кривая ЭКГ состоит из волн: *P*, *QRS*, и *T* (рис. 44.33). Интервал *PR* (или более точно, интервал *PQ*) — это промежуток времени от начала активации предсердий до начала активации желудочков, обычно колеблющийся в пределах от 0,12 до 0,20 с. Значительная часть этого времени включает прохождение импульса через AV-узел. *Патологическое удлинение интервала PR связано с нарушениями проведения через AV-узел, которое может быть вызвано воспалительными процессами, патологией сосудов, фармакологическими веществами или влиянием нервной системы.*

Конфигурация и амплитуда комплекса *QRS* варьируется в значительной мере у разных индивидуумов. Продолжительность обычно составляет 0,06—0,10 с. Аномально удлиненный комплекс *QRS* может указывать на блокаду в проводящей системе желудочков (типа блокады правой или левой ножек пучка). В течение сегмента *ST* весь миокард желудочков деполяризован. Поэтому этот сегмент обычно находится на **изоэлектрической линии**. *Его любое заметное отклонение от изоэлектрической линии может указывать на ишемическое повреждение миокарда.* Интервал *QT* иногда рассматривается как период «электрической систолы» желудочков; этот интервал тесно коррелирует со средней продолжительностью потенциала действия кардиомиоцитов желудочков. Интервал *QT* продолжается около 0,4 с и изменяется обратно пропорционально частоте сердечных сокращений главным образом потому, что продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов изменяется пропорционально частоте сердечных сокращений (см. рис. 44.17).

В большинстве отведений *T*-волна отклоняется в том же самом направлении от изоэлектрической линии, как и наиболее выраженный компонент комплекса *QRS*, хотя бифазные или направленные в противоположную сторону *T*-волны являются совершенно нормальным явлением в некоторых отведениях. Отклонение в одном направлении от изоэлектрической линии *T*-волны и комплекса *QRS* указывает на то, что процесс реполяризации развивается в противоположном направлении. *Атипичные по направлению или амплитуде T-волны могут указывать на повреждение миокарда, нарушения электролитного баланса или гипертрофию сердца.*

44.8.2. Стандартные отведения от конечностей

Оригинальная система отведений ЭКГ была изобретена В. Эйнтховеном (W. Einthoven). В его системе отведений суммарный вектор всей электрической деятельности сердца в любой момент времени называется **результирующим вектором сердца**. Предполагается, что эта направленная электрическая сила находится в центре равностороннего треугольника, вершины которого расположены на левом и правом плечах и лобковой области (рис. 44.34). Он называется треугольником Эйнтховена и расположен во фронтальной плоскости

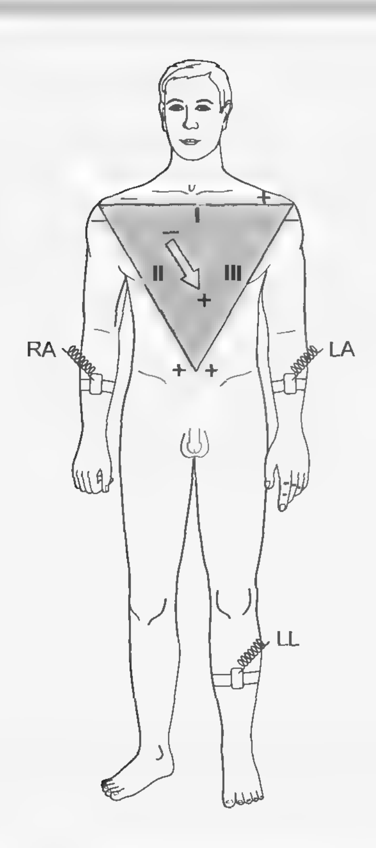


Рис. 44.34. Треугольник Эйнтховена, иллюстрирующий соединения электрокардиографа при стандартных отведениях I, II и III от конечностей

тела. Следовательно, эта система отведения позволяет выделить проекцию результирующего вектора сердца только на фронтальную плоскость тела. Для удобства электроды прикреплены к правому и левому предплечью, а не к соответствующим плечам, так как отведение от рук представляет собой просто удлиненное отведение от плеч. Точно так же отведение от ноги представляет собой удлинение системы отведения от лобка, поэтому третий электрод соединяется с лодыжкой (обычно левой).

Определенные международные соглашения диктуют способ, которым стандартные отведения от конечностей связаны с гальванометром электрокардиографа. Отведение I регистрирует разность потенциалов между левой (LA) и правой (RA) руками. Соединения гальванометра устроены таким образом, что когда потенциал в LA (V_{LA}) превышает потенциал в RA (V_{RA}), писчик гальванометра отклоняется вверх от изоэлектрической линии. На рис. 44.34 и 44.35 это расположение соединений гальванометра для отведения I обозначено (+) в LA и (–) в RA. Отведение II регистрирует разность потенциалов между RA и LL (левая нога), и писчик гальванометра отклоняется вверх, когда V_{LL} превышает V_{RA}. Наконец, отведение III регистрирует разность потенциалов между LA и LL, писчик отклоняется вверх, когда V_{LL} превышает V_{RA}. Эти соединения гальванометра были произвольно выбраны так, чтобы комплексы *QRS* были направлены вверх во всех трех стандартных отведениях от конечностей у большинства нормальных индивидуумов

Допустим, что фронтальная проекция результирующего вектора сердца в некоторый момент времени представлена стрелкой (хвост негативен, острие позитивно), как это изображено на рис. 44.34. Разность потенциалов, $V_{LA} - V_{RA}$, зарегистрированная в отведении I, представлена компонентой проекции вектора на горизонтальной линии между LA и RA, также показанной на рис. 44.34. Если вектор составляет угол θ в 60° с горизонтальной линией (рис. 44.35, *а*), величина потенциала, зарегистрированного в отведении I, равняется векторной величине, умноженной на косинус 60°. Отклонение, зарегистрированное в отведении I, направлено вверх, потому что позитивный конец стрелки лежит ближе к LA, чем к RA. Отклонение в отведении II также направлено вверх, потому что конец стрелки лежит ближе к LL, чем к RA. Величина отклонения в отведении II больше чем в отведении I, так как в данном случае направления обоих векторов параллельны и величина проекции в отведении II больше. Точно так же в отведении III: отклонение направлено вверх и его величина такая же, как в отведении I.

Если вектор на рис. 44.35, *а* является результатом электрических событий, которые происходят в течение пика комплекса *QRS*, то говорят, что его ориентация представляет **главную электрическую ось** сердца во фронтальной плоскости. В качестве положительного направления этой оси принято вращение по часовой стрелке от горизонтальной плоскости (вопреки соглашению, принятому в математике). У нормальных индивидуумов среднее значение электрической

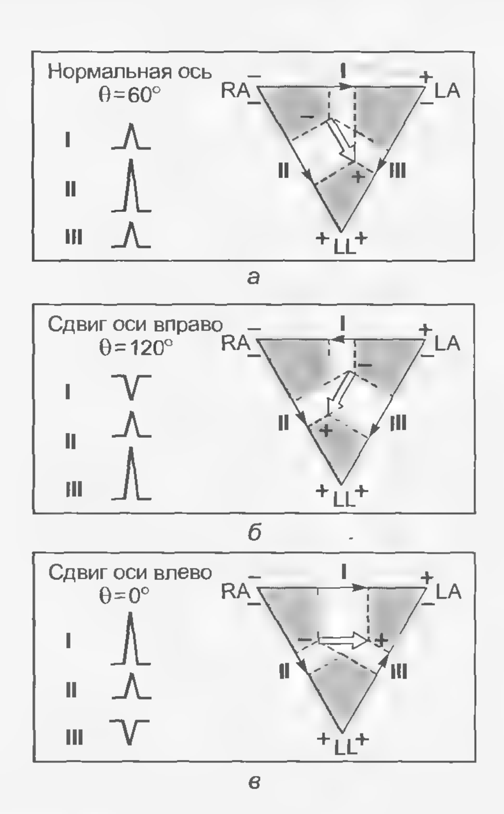


Рис. 44.35. Величины и направление комплексов *QRS* при стандартных отведениях I, II и III от конечностей, когда главная электрическая ось (θ) составляет 60° (*а*), 120° (*б*) и 0° (*в*)

оси составляет приблизительно +60° (рис. 44.35, *а*). Поэтому комплексы *QRS* обычно направлены вверх во всех трех отведениях, а самый большой наблюдается в отведении II.

Отклонения главной электрической оси могут происходить при изменении анатомического положения сердца или некоторых сердечно-сосудистых нарушениях, которые меняют относительную массу правого и левого желудочков. Например, ось имеет тенденцию смещения влево (более горизонтально) у коренастых людей небольшого роста и вправо (более вертикально) у высоких худых людей. Также при левой или правой **желудочковой гипертрофии** (увеличение массы миокарда любого желудочка) ось смещается в сторону гипертрофированного желудочка.

Если главная электрическая ось существенно смещается вправо (как на рис. 44.35, *б*, где θ = 120°), проекции комплексов *QRS* в стандартных отведениях значительно изменяются. В этом случае самое большое отклонение вверх происходит в отведении III, а отклонение в отведении I инвертировано, потому что конец стрелки ближе к RA, чем к LA. Когда ось смещена влево (рис. 44.35, *в*, где θ = 0°), самое большое отклонение вверх происходит в отведении I, а комплекс *QRS* в отведении III инвертирован.

В дополнение к стандартным отведениям от конечностей: I, II, и III — у пациентов часто производят регистрацию от других отведений, тоже от конечностей, которые также ориентированы во фронтальной плоскости. Оси таких **униполярных отведений от конечности** образуют углы в +90°, –30° и –150° с горизонтальной осью. Кроме того, проводят регистрацию также и от **грудных отведений**, чтобы определить проекции вектора сердца на саггитальных и поперечных плоскостях тела. Эти отведения регистрируют от шести выбранных точек на передней и латеральной поверхностях груди около сердца. Системы униполярных и грудных отведений описаны во всех учебниках по электрокардиографии и далее здесь не рассматриваются.

44.9. АРИТМИИ

Аритмии сердца отражают нарушения в **возникновении** или **распространении импульса**. Нарушения возникновения импульса делятся на исходящие из SA-узла и происходящие от различных эктопических фокусов. Основными нарушениями распространения импульса являются блокады проведения и ритмы, в основе которых лежит возникновение реентри.

44.9.1. Нарушения синоатриального ритма

Ранее в этой главе были описаны механизмы, которые изменяют частоту разряда пейсмейкеров сердца (см. рис. 44.20). Изменения в частоте разряда SA-узла обычно осуществляются автономными нервами сердца.

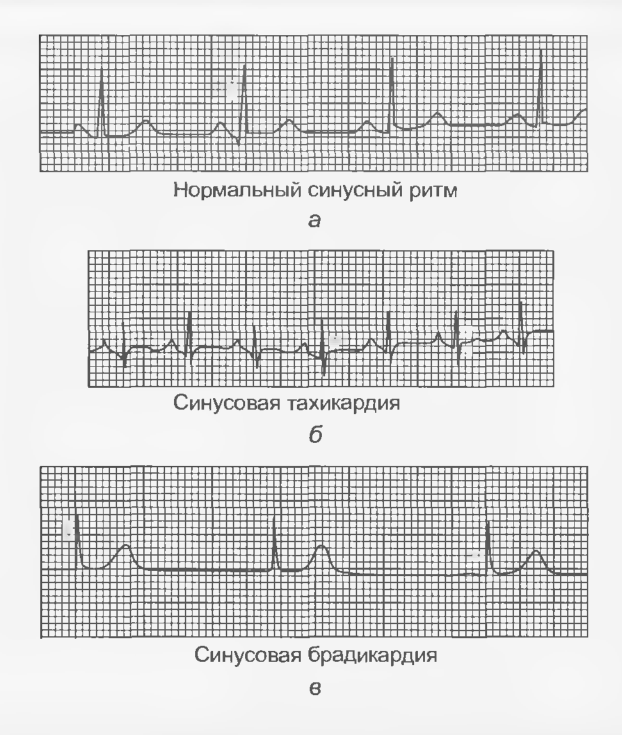


Рис. 44.36. (а—в) Синоатриальные ритмы

Примеры ЭКГ с **синусовой тахикардией** и **синусовой брадикардией** показаны на рис. 44.36. Отклонения *P*, *QRS* и *T* нормальные, но продолжительность сердечного цикла (интервал *P*—*P*) изменена. Характерно, что в ответ на синусную брадикардию или развитие тахикардии изменения частоты сокращений сердца наступают постепенно, и требуется несколько циклов сокращений, чтобы достигнуть величины нового устойчивого состояния. Признак дыхательной аритмии сердца на ЭКГ общеизвестен и проявляется как ритмическое изменение интервала *P*—*P*, совпадающее с частотой дыхания (см. рис. 24.10).

44.9.2. Атриовентрикулярные блокады проведения

Различные физиологические, фармакологические воздействия и патологические процессы могут препятствовать распространению импульса через проводящую ткань AV-узла. Место блокады может быть локализовано более точно при регистрации **электрограммы пучка Гиса** (рис. 44.37). Чтобы получить такие записи, электродный зонд вводят в периферическую вену и перемещают к центру до тех пор, пока электрод не ляжет в области AV-узла. Когда электрод должным образом установлен, регистрируется хорошо различимое отклонение (H на рис. 44.37) при прохождении сердечного импульса через пучок Гиса. Промежуток времени, требуемый для распространения возбуждения от предсердия до пучка Гиса (интервал A—H) и от пучка Гиса к желудочкам (интервал H—V), может быть точно измерен. Патологическое продление первого или последнего упомянутого интервалов указывает на блокаду выше или ниже пучка Гиса соответственно.

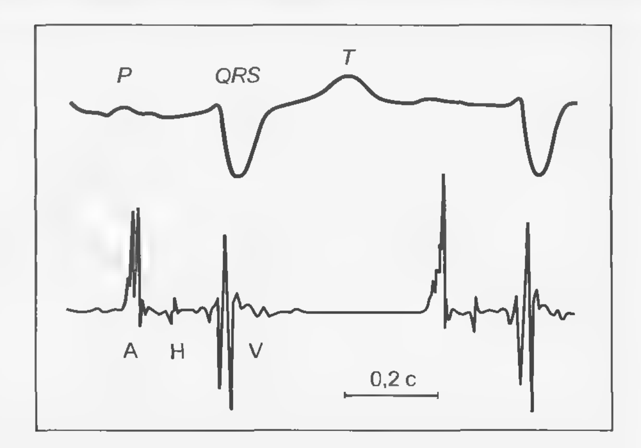
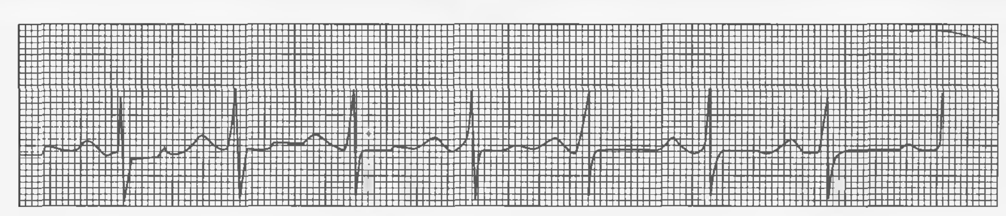


Рис. 44.37. Электрограмма пучка Гиса (нижняя запись) и отведение II скалярной электрокардиограммы (верхняя запись). Отклонение H, которое представляет проведение импульса по пучку Гиса, ясно просматривается между предсердными (A) и желудочковыми (V) отклонениями. Время проведения от предсердий до пучка Гиса обозначено интервалом A—H; от пучка Гиса к желудочкам — интервалом H—V (с любезного разрешения Dr. J. Edelstein)

Различают три степени AV-блокады, как это показано на рис. 44.38. **AV-блокада первой степени** характеризуется длительным интервалом *P*—*R*. На рис. 44.38, *а*, интервал *P*—*R* составляет 0,28 с; а интервал больше чем 0,20 с является отклонением от нормы. В большинстве случаев блокад первой степени интервал A—H удлинен, а интервал H—V нормальный. Следовательно, задержка при AV-блокаде первой степени расположена выше пучка Гиса (т.е. в AV-узле).

При AV-блокаде второй степени всем комплексам *QRS* предшествуют *P*-волны, но не все *P*-волны сопровождаются комплексами *QRS*. Отношение *P*-волн к комплексам *QRS* обычно выражается отношением двух малых целых чисел (например, 2 : 1, 3 : 1 или 3 : 2). Рис. 44.38, *б* иллюстрирует типичную блокаду 2 : 1. Ее место может быть расположено выше или ниже пучка Гиса. Когда место блокады ниже пучка Гиса, последствия бывают более серьезные, чем в тех случаях, когда место блокады расположено выше пучка Гиса, потому что развивается блокада третьей степени. Когда место блока расположено ниже пучка Гиса, часто имплантируют электрокардиостимулятор.

AV-блокаду третьей степени часто называют **полной блокадой сердца**, потому что импульс не способен полностью преодолеть AV-путь проведения от предсердий к желудочкам. Чаще всего область полной блокады располагается дистальнее пучка Гиса. При полной блокаде сердца предсердные и желудочковые ритмы полностью независимы, как



AV-блокада первой степени

а

AV-блокада второй степени (2 : 1)

б

AV-блокада третьей степени

в

Рис. 44.38. AV-блокады. (*а*) AV-блокада первой степени; интервал *P*—*R* составляет 0,28 с. (*б*) AV-блокада второй степени (2 : 1). (*в*) AV-блокада третьей степени, обратите внимание на расхождение между *P*-волнами и комплексами *QRS*

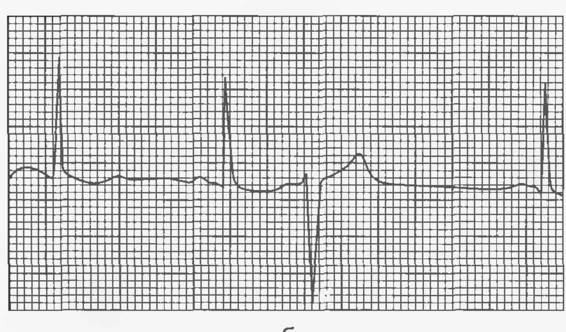
показано на рис. 44.38, *в*. Из-за медленного желудочкового ритма (в данном случае 32 удара в минуту) кровоснабжение оказывается недостаточным, особенно при мышечной нагрузке. Блокада третьей степени часто сопровождается **обмороком** (резко выраженным головокружением), причиной которого в большинстве случаев является недостаточный мозговой кровоток. Блокада третьей степени — одно из наиболее часто встречаемых состояний, требующих применения искусственных водителей ритма.

44.9.3. Экстрасистолы (внеочередные деполяризации)

Внеочередные деполяризации иногда возникают у здоровых людей, но чаще всего бывают при определенных патологических состояниях. Их источниками могут быть предсердия, AV-узел или желудочки. В одних случаях внеочередные возбуждения возникают после очередного нормального импульса через постоянный интервал времени (**интервал сопряжения**). Если нормальная деполяризация подавлена каким-либо способом (например, раздражением блуждающего нерва), внеочередной импульс также не возникает. Такие внеочередные импульсы называются **сопряженными экстрасистолами,** или просто **экстрасистолами**, и в их основе, вероятно, лежит механизм реентри (см. рис. 44.30). Второй тип внеочередных импульсов



а



б

Рис. 44.39. Внеочередные предсердная (*а*) и желудочковая (*б*) деполяризации. Ранняя предсердная деполяризация (второе сокращение на верхней записи) характеризуется инвертированной *P*-волной и нормальными *QRS* и *T*-волнами. Интервал после внеочередной деполяризации не намного длиннее обычного интервала между ударами сердца. Короткое прямоугольное отклонение перед последней деполяризацией — калибровочный сигнал. Внеочередная желудочковая деполяризация характеризуется измененными комплексом *QRS* и *T*-волнами и сопровождается компенсаторной паузой

возникает как результат усиления автоматии некоторых эктопических центров. Этот эктопический центр может разряжаться регулярно, и зона ткани, которая проводит в одном направлении, может защищать этот центр от деполяризации нормальным сердечным импульсом. Если внеочередная деполяризация возникает с регулярным интервалом времени или интервалом, равным кратному целому числу, то нарушение называется **парасистолией**.

Внеочередная предсердная деполяризация показана на рис. 44.39, *а*. На этой записи нормальный интервал между сокращениями составляет 0,89 с (частота сердечных сокращений — 68 ударов в минуту). Внеочередная предсердная деполяризация (вторая *P*-волна на рисунке) следует за предшествующей *P*-волной всего через 0,56 с. Конфигурация внеочередной *P*-волны отличается от конфигурации другой, нормальной, потому что ход предсердного возбуждения, которое возникает в некотором эктопическом фокусе предсердия, отличается от нормального распространения возбуждения, которое возникает в SA-узле. Конфигурация комплекса *QRS* при внеочередной деполяризации обычно бывает нормальной, потому что возбуждение в желудочке распространяется по обычным проводящим путям.

Внеочередная желудочковая деполяризация представлена на рис. 44.39, *б*. Распространение импульса происходит аномально, и конфигурации комплекса *QRS* и *T*-волны полностью отличаются от тех, что бывают на нормальной электрокардиограмме, потому что внеочередное возбуждение возникает в некотором эктопическом фокусе в желудочках. Внеочередной комплекс *QRS* следует за предшествующим нормальным комплексом *QRS* всего через 0,47 с. Интервал после экстрасистолы составляет 1,28 с, что значительно длиннее нормального интервала между ударами (0,89 с). Интервал (1,75 с) от комплекса *QRS* сразу перед экстрасистолой до следующего комплекса *QRS* сразу после нее фактически равен длительности двух нормальных сердечных циклов (0,89 + 0,89 = 1,78 с).

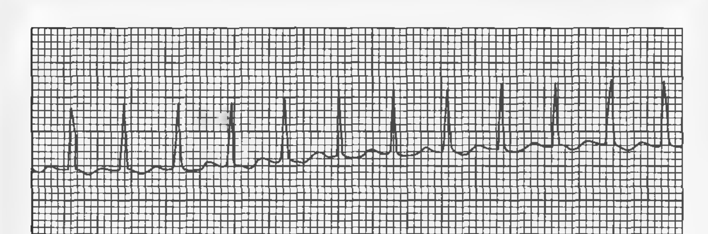
Длительный интервал, который обычно следует за внеочередной желудочковой деполяризацией, называется **компенсаторной паузой**. Он происходит, потому что эктопический желудочковый импульс не нарушает естественного ритма SA-узла, или потому что эктопический желудочковый импульс не проводится ретроградно через AV-узел или потому что SA-узел уже разрядился со своей обычной частотой прежде, чем эктопический импульс смог достичь его и снова деполяризовать. Аналогично, импульс SA-узла, возникший сразу до или после желудочковой экстрасистолы, обычно не оказывает влияние на желудочек, потому что AV-узел и, возможно, также желудочки являются все еще рефрактерными из-за внеочередного возбуждения. На рис. 44.39, *б* *P*-волна, связанная с экстрасистолой, происходит синхронно с *T*-волной внеочередной желудочковой деполяризации, и, следовательно, ее не так-то легко идентифицировать на записи.

44.9.4. Эктопические тахикардии

В отличие от постепенных изменений в частоте, служащих отличительным признаком синусовой тахикардии, тахикардии, которые происходят из эктопического центра, обычно начинаются и кончаются резко. Поэтому такие эктопические тахикардии обычно называют **пароксизмальными**. Приступы пароксизмальной тахикардии могут продолжаться всего лишь в течение нескольких сокращений или в течение многих часов и дней; при этом приступы часто повторяются. Пароксизмальные тахикардии могут быть следствием: 1) высокочастотных разрядов из эктопического водителя ритма; 2) вторичной пусковой активности, обусловленной потенциалами последействия, достигших порога или 3) циркуляции возбуждающего импульса по петле реентри.

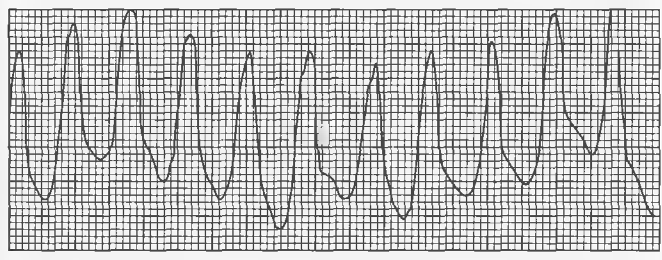
Пароксизмальные тахикардии, возникающие в предсердиях или в тканях AV-узла, обычно неразличимы и обозначаются термином **«пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия»** (рис. 44.40, *а*). При этой форме тахикардий импульс часто ходит по кругу (реентри), который включает в себя предсердную и AV-узловую ткань. Комплексы *QRS* часто бывают нормальными, потому что возбуждение желудочков происходит по традиционному проводящему пути.

Как следует из самого названия, **желудочковая (вентрикулярная) пароксизмальная тахикардия** возникает в эктопическом фокусе желудочков. В этих случаях ЭКГ характеризуется частыми измененными комплексами *QRS*, отражающими аномальное внутрижелудочковое проведение импульса (рис. 44.40, *б*). Желудочковая пароксизмальная тахикардия гораздо более опасное нарушение ритма, чем суправентрикулярная, так как часто является предшественником желудочковой фибрилляции, смертельной аритмии, описываемой в следующем подразделе.



Суправентрикулярная тахикардия

а



Вентрикулярная тахикардия

б

Рис. 44.40. (*а*) и (*б*) Пароксизмальные тахикардии

44.9.5. Фибрилляция

При некоторых условиях сердечная мышца начинает сокращаться неправильно и полностью неэффективно для выброса крови. Такая аритмия называется **фибрилляцией**, и это нарушение может затрагивать предсердия или желудочки. Фибрилляция, вероятно, представляет собой явление циркуляции возбуждения, при котором реентри фрагментируется во множественные беспорядочные цепи.

Изменения в ЭКГ при **предсердной фибрилляции** показаны на рис. 44.41, *а*. Эта аритмия происходит при различных типах хронических заболеваний сердца. Предсердия не сокращаются и не расслабляются последовательно в течение каждого сердечного цикла и, таким образом, не способствуют наполнению желудочков. Вместо этого они совершают непрерывные некоординированные пульсирующие сокращения. *P*-волны не появляются на ЭКГ; они заменены непрерывными неправильными колебаниями потенциала, которые называются **f-волнами**. AV-узел активируется с интервалами времени, которые могут значительно изменяться от цикла к циклу. Следовательно, отсутствует постоянный интервал между последовательными комплексами *QRS* или между последовательными желудочковыми сокращениями. Так как сила желудочкового сокращения зависит от интервала времени между сокращениями, то объем и периодичность ритма становятся нерегулярными. У многих больных предсердный цикл реентри и проведение импульса через AV-узел более регулярны, чем при предсердной фибрилляции. Поэтому этот ритм получил название **«трепетание предсердий»**.

Предсердная фибрилляция и трепетание не опасны для жизни; некоторые люди с этими расстройствами могут даже полноценно трудиться. **Желудочковая фибрилляция**, наоборот, ведет к потере сознания в течение нескольких секунд. Постоянные беспорядочные, несогласованные сокращения желудочковых мышечных волокон не способны перекачивать кровь. Если не произведена немедленная действенная реанимация и если не произошло спонтанного восстановления ритма, что происходит редко, наступает смерть. Желудочковая фибрилляция может развиться, когда весь желудочек или некоторая его часть лишены нормального кровоснабжения. Она может также возникнуть в результате электрического удара или в ответ на действие некоторых лекарств и анестезирующих средств. На ЭКГ (рис. 44.41, *б*) при этом регистрируются нерегулярные колебания потенциала.

Желудочковая фибрилляция часто инициируется, когда внеочередной импульс приходит во время **уязвимого периода** сердечного цикла, совпадающе-



Предсердная фибрилляция

а



Желудочковая фибрилляция

б

Рис. 44.41. Предсердная (а) и желудочковая (б) фибрилляции

го с нисходящей волной зубца *T* на ЭКГ. В течение этого периода возбудимость клеток сердца неодинакова в разных его участках. Некоторые клетки все еще находятся в эффективном рефрактерном периоде, другие почти полностью восстановили свою возбудимость и по-прежнему способны проводить импульсы, но только с очень медленными скоростями проведения. Следовательно, потенциалы действия распространяются в виде множества нерегулярных волн возбуждения, которые перемещаются по обходным путям с различными скоростями проведения. Когда кардиомиоциты определенной области снова становятся возбудимыми, то, в конечном счете, какая-нибудь перемещающаяся волна возбуждения начинает циркулировать по кругу. Таким образом, процесс является самоподдерживающимся.

Предсердная фибрилляция может быть изменена на нормальный синусный ритм препаратами, продлевающими рефрактерный период. Тогда по мере того как импульс сердца завершает цикл реентри, он поступает к волокнам миокарда, которые еще не возбудимы. При желудочковой фибрилляции необходима более сильная терапия. Преобразование патологического ритма в нормальный синусовый осуществляется посредством применения сильного электрического тока, который на короткое время приводит все клетки миокарда в рефрактерное состояние. Были разработаны приемы безопасного воздействия током через интактную грудную клетку. В успешных случаях SA-узел снова берет на себя функцию нормального пейсмейкера для всего сердца. При предсердной дефибрилляции, когда действие препаратов не приводит к удовлетворительным результатам, для коррекции этого состояния также может быть использована электрическая дефибрилляция.

Резюме

1. Трансмембранные потенциалы действия, которые могут быть зарегистрированы в кардиомиоцитах, состоят из следующих пяти фаз.

Фаза 0: нарастание потенциала действия генерируется, когда стимул выше порогового быстро деполяризует мембрану, активируя быстрые Na^+-каналы.

Фаза 1: выемка ранней частичной реполяризации, которая достигается за счет выхода K^+ через трансмембранные каналы, проводящие транзиторный выходящий ток, I_{to}.

Фаза 2: плато отображает равновесие между входом Ca^{2+} через трансмембранные Ca^{2+}-каналы и выходом K^+ через K^+-каналы нескольких видов.

Фаза 3: окончательная реполяризация начинается, когда выход K^+ превышает вход Ca^{2+}. Результирующая частичная реполяризация быстро увеличивает проводимость K^+ и быстро восстанавливает полную реполяризацию.

Фаза 4: потенциал покоя полностью реполяризованной клетки определяется главным образом проводимостью клеточной мембраны для K^+ через I_{K1}-каналы.

2. Потенциалы действия с быстрым ответом регистрируются от предсердных и желудочковых клеток миокарда и специализированных волокон проводящей системы желудочков (клетки Пуркинье). Потенциал действия характери-

зуется большой амплитудой, крутым нарастанием и относительно длинным плато.

3. Эффективный рефрактерный период (фаза абсолютной рефрактерности) клетки с быстрым ответом начинается с нарастания потенциала действия и продолжается до середины фазы 3. Клетки относительно рефрактерны в течение оставшейся части фазы 3 и восстанавливают полную возбудимость, когда полностью реполяризуются (фаза 4).

4. Потенциалы действия с медленным ответом регистрируются в клетках SA- и AV-узлов и в аномальных кардиомиоцитах, которые были частично деполяризованы. Потенциал действия характеризуется менее негативным потенциалом покоя, меньшей амплитудой, менее крутым нарастанием и более коротким плато, чем потенциал действия с быстрым ответом. Нарастание генерируется за счет активации Ca^{2+}-каналов.

5. Клетки с медленным ответом становятся абсолютно рефрактерными в начале фазы нарастания, и возбудимость даже частично не может быть восстановлена вплоть до поздних сроков фазы 3 или пока волокно полностью не реполяризуется.

6. Автоматия характерна для некоторых клеток SA- и AV-узлов и клеток проводящей системы желудочков. Ее признаком является медленная деполяризация мембраны в течение фазы 4 (медленная диастолическая деполяризация).

7. В норме SA-узел инициирует импульс, который вызывает сокращение сердца. Этот импульс распространяется из SA-узла по ткани предсердий и, в конечном счете, достигает AV-узла. После задержки в нем сердечный импульс распространяется по желудочкам.

8. Эктопические очаги в предсердии, AV-узле или системе Гиса—Пуркинье могут вызывать распространяющиеся сердечные импульсы, если нормальные пейсмейкерные клетки в SA-узле подавлены или ритмичность эктопических клеток, обладающих автоматией, чрезмерно усилена.

9. При некоторых отклонениях в течение фазы 3 нормально возникшего потенциала действия могут возникать ранние или задержанные следовые деполяризации в конце фазы 3 или начале фазы 4. Такие следовые деполяризации сами могут запускать распространяющиеся импульсы. Ранние следовые деполяризации возникают чаще всего тогда, когда длительность основного сердечного цикла резко увеличена и потенциалы действия сердца чрезвычайно продолжительны. Задержанные следовые деполяризации чаще всего возникают, когда длительность основного сердечного цикла короткая и когда клетки сердца перегружены Ca^{2+}.

10. Простой блок проведения — это задержка или полное нарушение проведения импульса по сердечному волокну.

11. Сердечный импульс может распространяться по петле через сердечные волокна и возвращаться в место, где ткань ранее была возбуждена, когда импульс проводится по петле с медленной скоростью и когда его проведение блокировано в одном направлении в некоторых участках петли.

12. Электрокардиограмма (ЭКГ), которая регистрируется с поверхности тела, отражает проведение волны возбуждения по сердцу.

13. Электрокардиограмма может использоваться для обнаружения и анализа определенных аритмий сердца, таких как измененные синоатриальные ритмы, AV-блокады проведения, экстрасистолы, эктопические тахикардии, предсердная и желудочковая фибрилляции.

Вопросы для повторения

1. Какие основные перемещения ионов отвечают за каждую фазу потенциала действия типичного кардиомиоцита с быстрым ответом?

2. Почему потенциал действия сердца распространяется более медленно в клетке AV-узла, чем в предсердном или желудочковом кардиомиоците?

3. По каким проводящим путям сердечный импульс, возникающий в SA-узле, достигает миокарда желудочков?

4. Какие электрофизиологические состояния приводят к возникновению реентри?

5. Какие электрокардиографические изменения происходят при AV-блокаде первой, второй и третьей степеней?



СЕРДЦЕ КАК НАСОС

Почти невозможно рассматривать насосную функцию сердца, не удивляясь простоте его устройства, разнообразию деятельности, функциональным возможностям и поразительному количеству работы, которую оно выполняет в течение жизни человека. Способ понять, как сердце выполняет свою важную задачу, — это рассмотреть взаимосвязь между его структурой и функциями.

45.1. СТРУКТУРНАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СЕРДЦА

45.1.1. Клетка миокарда

Между клетками миокарда и скелетной мышцы существует ряд важных морфологических и функциональных различий. Несмотря на них, сократительные элементы этих двух типов клеток в действительности очень похожи. Клетки скелетной и сердечной мышц состоят из **саркомеров** (от Z-пластинки до Z-пластинки), содержащих толстые и тонкие филаменты (нити). Толстые филаменты состоят из миозина, а тонкие содержат актин. Тонкие нити тянутся от места их прикрепления на Z-пластинке (образуя I-диск) до их перекрытия с толстыми нитями. Как и в скелетной мышце, сокращение филаментов мышечных волокон миокарда происходит в соответствии с механизмом скользящих нитей. Актиновые нити скользят вдоль параллельно расположенных миозиновых нитей, образуя циклические связи (cross-bridge — перекрещивающиеся соединения), и, таким образом, притягивают Z-пластинки ближе друг к другу.

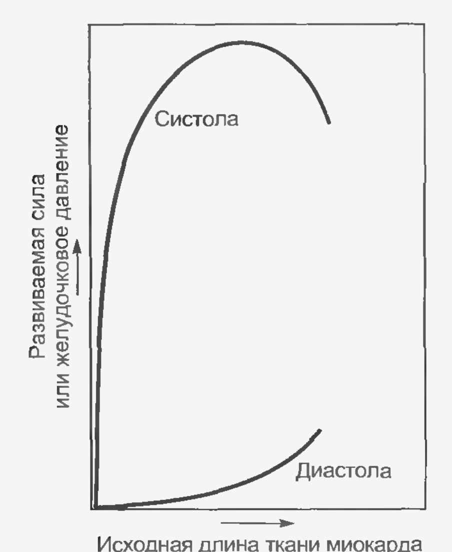


Рис. 45.1. Соотношение длины ткани миокарда в состоянии покоя (длины саркомера) или конечного диастолического объема с развиваемой силой или наибольшим систолическим желудочковым давлением во время сокращения в интактном сердце собаки (из Patterson S. W., Piper H., Starling E. H.: *J. Physiol.* 48:465, 1914)

Так же как и скелетная, сердечная мышца имеет похожее соотношение длины и силы. Развиваемая сердечной мышцей сила максимальна, когда мышца начинает сокращаться при длине саркомера, величина которого в покое находится в диапазоне от 2 до 2,4 мкм. При такой длине в состоянии покоя достигается оптимальное взаимное перекрытие толстых и тонких нитей, и количество перекрещивающихся соединений максимально. Растяжение миокарда и увеличение нагрузки увеличивает сродство тропонина-С к Ca^{2+}. До сих пор окончательно неизвестно, каким образом увеличение длины саркомера повышает чувствительность миофиламентов к кальцию. Согласно одному объяснению, толстые и тонкие филаменты притягиваются ближе друг к другу, так как диаметр мышечного волокна уменьшается при растяжении. Когда саркомеры растянуты больше оптимальной длины, сила, развиваемая сердечной мышцей, падает меньше своего максимального значения, так как уменьшается количество взаимно перекрывающихся нитей и, следовательно, уменьшается количество циклических связей (перекрещивающихся соединений). Если длина саркомеров в состоянии покоя меньше оптимального значения, то тонкие нити частично перекрывают друг друга, что уменьшает силу мышечных сокращений.

В целом, соотношение длины и силы волокон папиллярной мышцы справедливо и для мышечных волокон в интактном сердце. Это соотношение можно показать графически, как на рис. 45.1, подставляя вместо желудочкового систолического давления силу, а вместо конечного диастолического желудочкового объема — длину волокон (и, следовательно, саркомера) миокарда в состоянии покоя. Нижняя кривая на рис. 45.1 показывает возрастание давления, производимое каждым увеличением объема, когда сердце расслаблено (в диастоле). Верхняя кривая показывает максимальное давление, развиваемое желудочком во время систолы в зависимости от степени наполнения, и иллюстрирует **соотношение Франка — Старлинга** (также называемое «*законом сердца Старлинга*») между начальной длиной волокон миокарда (или начальным объемом) и силой (или давлением), развиваемыми желудочком.

Обратите внимание, что кривая «давление — объем» во время диастолы вначале совершенно плоская. Это

указывает на то, что значительные увеличения объема могут быть достигнуты при незначительном повышении давления. Напротив, систолическое давление значительно увеличивается при более низком наполняющем давлении. Однако желудочек гораздо менее растяжим при большем наполнении, что доказывается резким подъемом диастолической кривой при больших внутрижелудочковых объемах. В нормальном интактном сердце наибольшая сила может быть достигнута при наполняющем давлении около 12 мм рт. ст. При таком внутрижелудочковом диастолическом давлении, которое близко к верхнему пределу, наблюдавшемуся в нормальном сердце, длина саркомера составляет 2,2 мкм. Однако в изолированном сердце наибольшая развиваемая сила обнаруживается при наполняющем давлении, равном 30 мм рт. ст. Даже при более высоких значениях диастолического давления (свыше 50 мм рт. ст.) длина саркомера не превышает 2,6 мкм. Эта способность миокарда сопротивляться растяжению при высоких значениях наполняющего давления обеспечивается, возможно, за счет несокращаемых компонентов ткани сердца (соединительной ткани) и может служить фактором, ограждающим сердце от перегрузок во время диастолы. Как правило, диастолическое давление в желудочке имеет значения от 0 до 7 мм рт. ст., и средняя длина саркомера составляет около 2,2 мкм. Таким образом, работа нормального сердца представлена на восходящей части кривой Франка-Старлинга на рис. 45.1.

Если сердце значительно растянуто кровью во время диастолы, как это может произойти при **сердечной недостаточности**, то оно функционирует менее эффективно. Растянутому сердцу требуется больше энергии (из-за большего натяжения стенок) для выброса того же объема крови за одно сокращение, чем нормальному нерастянутому сердцу. Снижение эффективности насосной функции растянутого сердца служит примером проявления закона Лапласа, согласно которому напряжение стенок сосуда (в нашем случае — желудочков) равняется трансмуральному давлению (давлению на всю стенку, или расширяющему), умноженному на радиус сосуда или камеры. Закон Лапласа применяется для сосудов с бесконечно тонкими стенками, но применим и к сердцу, если сделать коррекцию на толщину стенок по следующему уравнению: $\tau = Pr/w$, где τ — напряжение стенок; P — трансмуральное давление; r — радиус; w — толщина стенок.

45.1.2. Сердечный насос

Взаимосвязь структуры миокарда и его функции

Основное различие между строением сердечной и скелетной мышц заключается в том, что сердечная мышца выступает как синцитий с ответвляющимися связанными между собой клетками (рис. 45.2 и 45.3). Синцитий — это многоядерное протоплазматическое

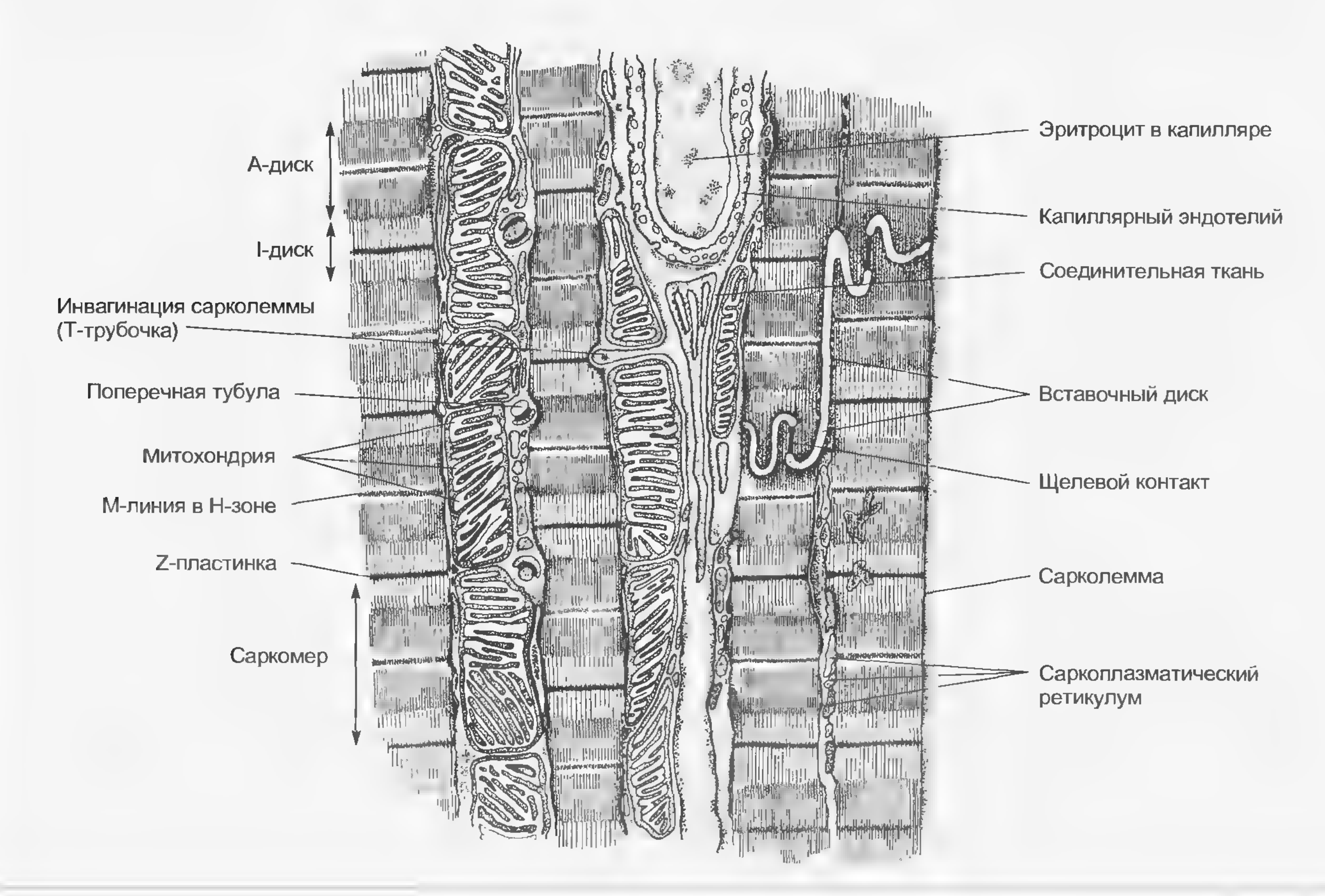


Рис. 45.2. Микрофотография сердечной мышцы, полученная при помощи электронного микроскопа, показывающая большое количество митохондрий и вставочных дисков с нексусами (щелевой контакт), поперечными и продольными тубулами

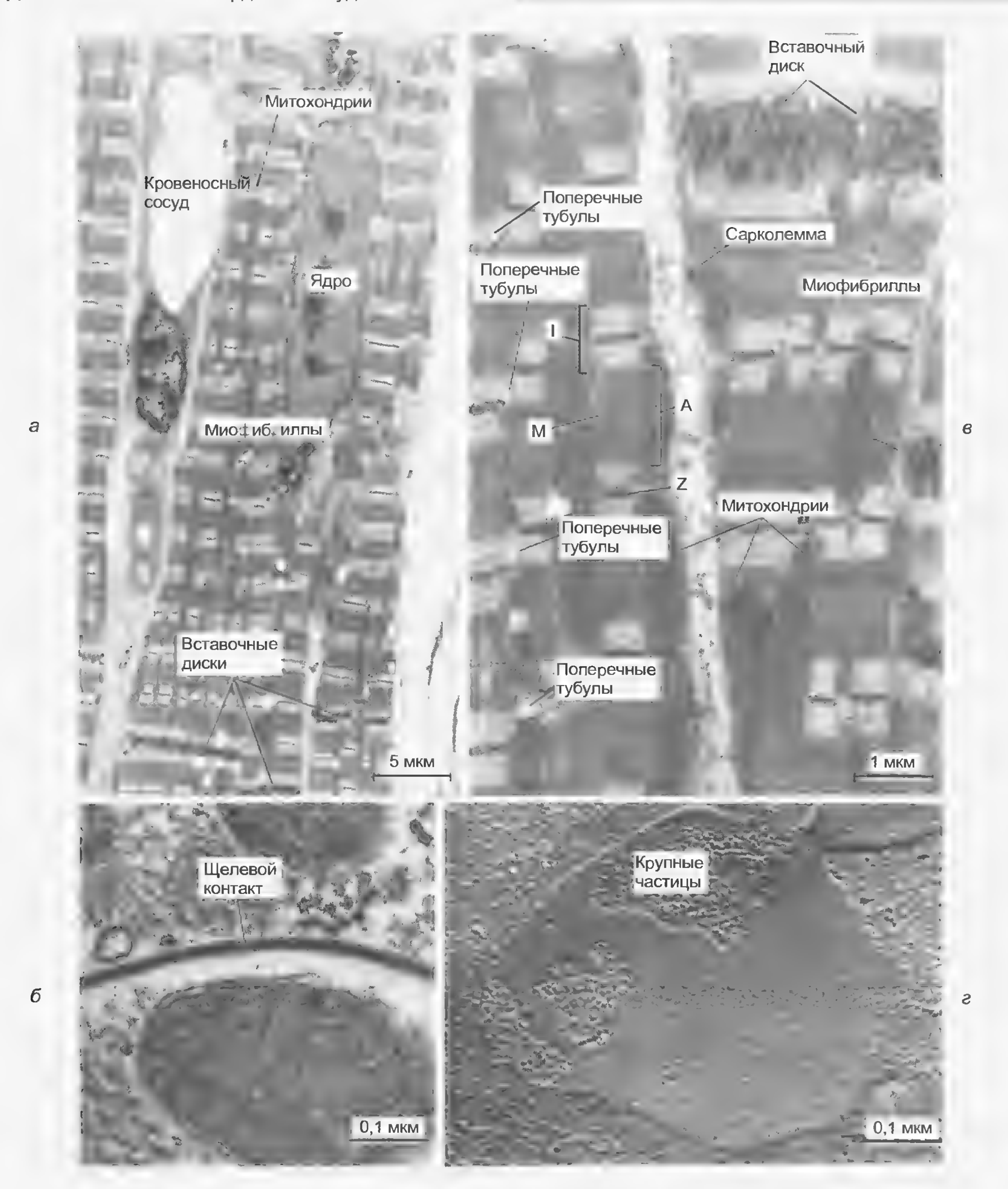


Рис. 45.3. (*а*) Электронная микрофотография с низким увеличением — сердце обезьяны (желудочек). Типичными чертами клеток миокарда являются вытянутые ядра, исчерченные (поперечно-полосатые) миофибриллы с колоннами митохондрий между миофибриллами и межклеточные соединения (вставочные диски). Кровеносный сосуд расположен между двумя клетками миокарда. (*б*) Электронная микрофотография со средним увеличением, показывающая клетки желудочка сердца обезьяны, демонстрирует детали ультраструктуры. Сарколемма является границей между мышечными клетками; в месте их соприкосновения (в области вставочного диска) она собрана в многочисленные складки. Выступающие миофибриллы демонстрируют А-диск, темные Z-пластинки, I-диск и М-линии в центре каждого отдельного саркомера. Митохондрии присутствуют в рядах между миофибриллами либо скапливаются непосредственно под сарколеммой. Поперечные тубулы располагаются через правильные промежутки на уровне Z-пластинок. (*в*) Электронная микрофотография с высоким увеличением — особое межклеточное соединение двух клеток миокарда мыши. Называемый щелевым контактом, или нексусом, этот вид соединения представляет собой очень тесное соприкосновение сарколемм двух клеток. (*г*) Щелевой контакт в миокарде мыши, на котором отчетливо видно множество характерных внутримембранных частиц, которые упакованы в кластер, видимый при технике замораживания-раскладывания. Крупные частицы принадлежат внутренней части сарколеммы данной клетки, в то время как покрытая «ямочками» лицевая сторона мембраны является внешней частью сарколеммы клетки, расположенной выше

скопление клеток. Однако миокард не является подлинным анатомическим синцитием, так как клетки миокарда на самом деле отделены друг от друга. По горизонтали клетки отделены от соседних клеток соответствующими сарколеммами, а конец каждой клетки — плотными структурами, **вставочными дисками**, которые являются продолжением сарколеммы (см. рис. 45.2, 45.3; рис. 45.4). Тем не менее *сердечная мышца функционирует как синцитий*; т.е. раздражение ее любого отдельного участка вызывает сокращение всего миокарда. Волна деполяризации, за которой следует сокращение всей сердечной мышцы (реакция «все или ничего»), возникает, когда надпороговое раздражение произведено в любой отдельной точке миокарда.

Когда волна возбуждения приближается к концу клетки миокарда, распространение возбуждения на следующую клетку зависит от уровня электрической проводимости межклеточного контакта. **Щелевые кон-**

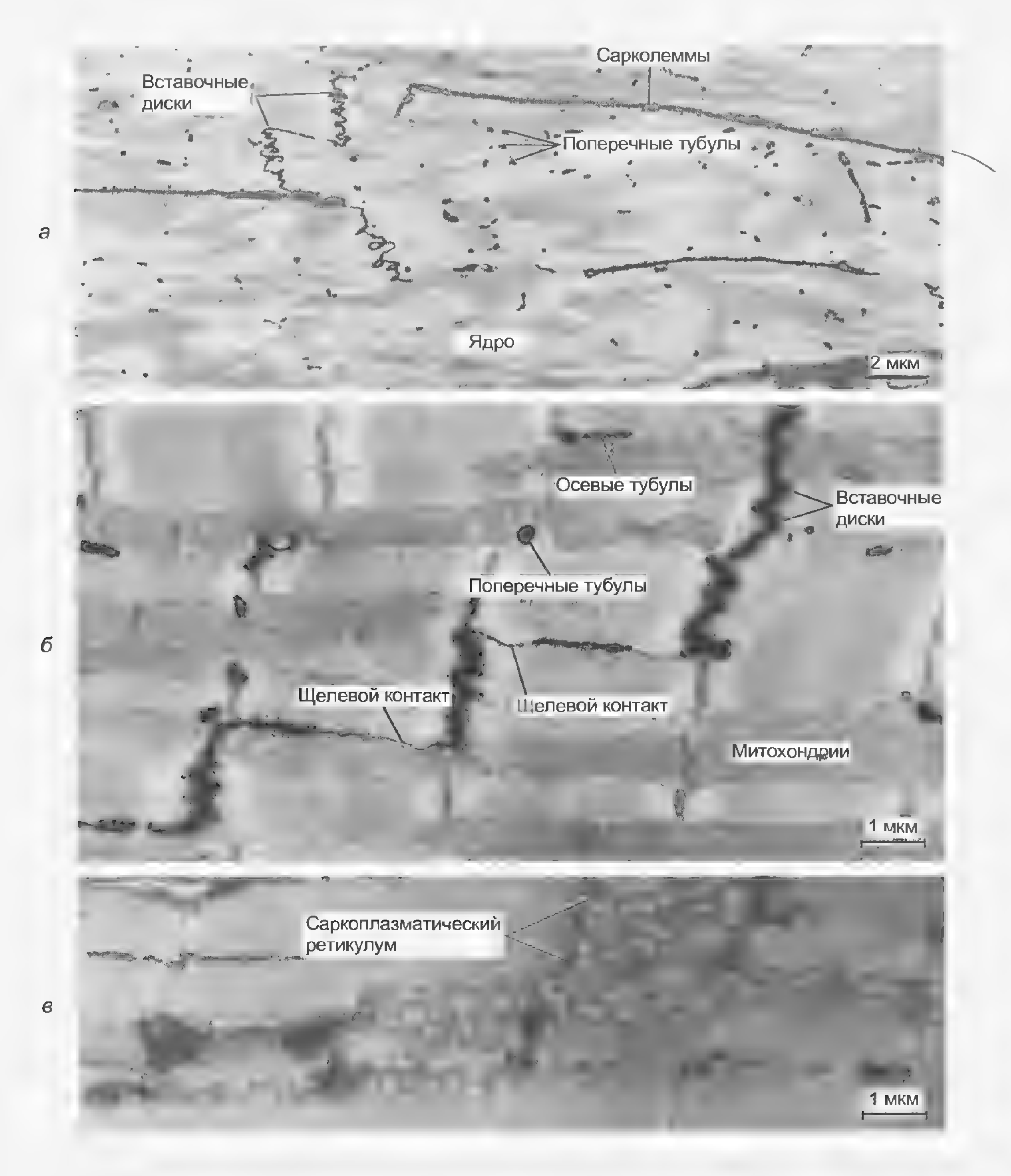


Рис. 45.4. (а) Электронная микрофотография с низким увеличением — стенка правого желудочка сердца мыши. Ткань была зафиксирована в глутаровом альдегиде и вторично зафиксирована восстановленным ферроцианидом тетроксида осмия (ferrocyanide-reduced osmium tetroxide). Этот процесс привел к выпадению темного электронно-плотного осадка во внеклеточном пространстве, который обозначил контуры границ сарколемм клеток мышцы, обрисовал вставочные диски и поперечные тубулы. (*б*) Продольный срез миокарда мыши, обработанного способом, указанным в а. Локализацию внеклеточного пространства можно проследить через область вставочного диска; также четко видны инвагинации сарколеммы, расположенные поперек осей клеток (поперечные тубулы). Щелевые контакты связаны со вставочным диском. Крупные вытянутые митохондрии расположены между миофибриллами. (*в*) Миокард мыши. Ткани были обработаны восстановленным ферроцианидом тетроксидом осмия для выявления внутренней системы мембран (саркоплазматического ретикулума). Специальное окрашивание саркоплазматической сети позволяет увидеть ее строение — сложную сеть трубочек малого диаметра, которые тесно связаны с миофибриллами и митохондриями

такты — высокопроницаемые контакты (нексусы) с высокой электрической проводимостью, присутствуют во вставочных дисках между смежными клетками (см. рис. 45.2 – 45.4). Они облегчают проводимость сердечного импульса от одной клетки к другой и состоят из **коннексонов**, гексагональных структур, связывающих цитозоли смежных клеток. Каждый коннексон состоит из шести полипептидов, окружающих срединный канал шириной примерно от 1,6 до 2,0 нм. Таким образом, для межклеточной проводимости каждый канал служит путем с низким электрическим сопротивлением.

Проведение импульсов в тканях миокарда происходит быстрее по направлению, параллельному продольным осям образующих ткань клеток, чем по направлению, перпендикулярному продольным осям этих клеток. Щелевые контакты присутствуют на границах между клетками миокарда, соединенными друг с другом продольно; они редко встречаются или отсутствуют на границах между такими клетками, которые просто расположены рядом.

Еще одно различие между волокнами миокарда и быстрой скелетной мышцы заключается в количестве митохондрий в этих двух тканях. Быстрая скелетная мышца приведена здесь в качестве примера из-за возможности совершать относительно короткие повторяющиеся или непрерывные сокращения и за способность к анаэробному метаболизму и кислородной задолжности. В волокнах быстрой скелетной мышцы содержится сравнительно мало митохондрий. Напротив, сердечная мышца непрерывно сокращается в течение жизни и требует постоянного снабжения кислородом. Поэтому она содержит очень много митохондрий (см. рис. 45.2 – 45.4). Большое количество митохондрий, содержащих энзимы, необходимые для окислительного фосфорилирования, отвечают за быстрое окисление субстратов при синтезе АТФ, который удовлетворяет энергетические потребности миокарда.

В целях обеспечения кислородом и питательными веществами, необходимыми для метаболических процессов, миокард также щедро снабжен капиллярами: на одно мышечное волокно приходится 6, 8 и более капилляров. Таким образом, расстояния для процессов диффузии короткие, и кислород, углекислый газ, питательные вещества и продукты жизнедеятельности, подлежащие удалению, могут быстро обмениваться между клеткой миокарда и капилляром. Структура, называемая системой поперечных тубул (Т-система) и представляющая собой инвагинации сарколеммы внутрь кардиомиоцита, участвует в обмене веществ между кровью, содержащейся в капилляре, и клеткой миокарда. На электронных микрофотографиях миокарда Т-система выглядит как глубокие инвагинации (впячивания) сарколеммы в волокна на уровне Z-пластинок (см. рис. 45.2 – 45.4). Полости этих поперечных тубул всегда содержат большое количество интерстициальной жидкости, так что тубулы играют ключевую роль в сопряжении «возбуждение – сокращение».

У млекопитающих в клетках желудочков сердца соседние Т-тубулы соединены между собой продольно расположенными (или осевыми) тубулами, вследствие чего формируется тесно взаимосвязанная решетка «внутриклеточных» тубул (см. рис. 45.4). Эта Т-система открыта для интерстициальной жидкости, образована поверхностной мембраной, проходит с ней к поверхности сарколеммы и содержит микропиноцитозные везикулы. Таким образом, в клетках желудочков Т-система обеспечивает миофиламентам и митохондриям свободный доступ к интерстициальной жидкости. В клетках предсердий у многих млекопитающих система поперечных тубул отсутствует или слабо развита.

Миофибриллы также окружает сеть **саркоплазматического ретикулума** (см. рис. 45.4), которая состоит из саркотубул малого диаметра. Эти саркотубулы считаются «закрытыми», потому что коллоидные частицы-индикаторы (от 2 до 10 нм в диаметре) в них не проходят. Саркотубулы не имеют основной мембраны. Уплощенные элементы саркоплазматической сети, формирующие диады, часто находят в непосредственной близости от Т-системы и поверхностной сарколеммы.

Сопряжение «возбуждение—сокращение» (электромеханическое сопряжение)

Ранние исследования изолированного сердца, перфузированного изотоническим физиологическим (солевым) раствором, показали, что оптимальные концентрации Na^+, K^+ и Ca^{2+} необходимы для сокращения сердечной мышцы. Без Na^+ сердце невозбудимо, оно не станет биться, так как биопотенциал (потенциал действия) зависит от внеклеточных ионов натрия. Напротив, потенциал покоящейся мембраны не зависит от трансмембранного градиента ионов Na^+ (рис. 45.5). В нормальных условиях внеклеточная концентрация калия составляет около 4 мМ. Снижение концентрации внеклеточного K^+ не оказывает большого влияния на возбуждение и сокращение сердечной мышцы. Однако увеличение концентрации внеклеточного K^+ до достаточно высоких уровней вызывает деполяризацию, потерю возбудимости клеток миокарда и остановку сердца в диастоле. *Ca^{2+} также существенно важен для сердечных сокращений.* Его удаление из внеклеточной жидкости приводит к уменьшению силы сердечных сокращений и последующей остановке сердца в диастоле. Напротив, увеличение концентрации внеклеточного Ca^{2+} увеличивает силу сердечных сокращений, а очень высокие концентрации приводят к остановке сердца в систоле. *Свободный внутриклеточный Ca^{2+} — ион, отвечающий за сократительную способность миокарда.*

Возбуждение сердечной мышцы начинается, когда волна возбуждения быстро распространяется вдоль сарколеммы клеток миокарда через щелевые контакты. Оно также распространяется внутрь клеток через поперечные трубки (см. рис. 45.2 – 45.4), которые инвагинированы в сердечные волокна на Z-пластинках. Электростимуляция в области Z-пластинки или аппликация ионизированного Ca в области Z-пластинки сердечных волокон, освобожденных от оболочки (с удаленными сарколеммами), вызывает локальное сокращение

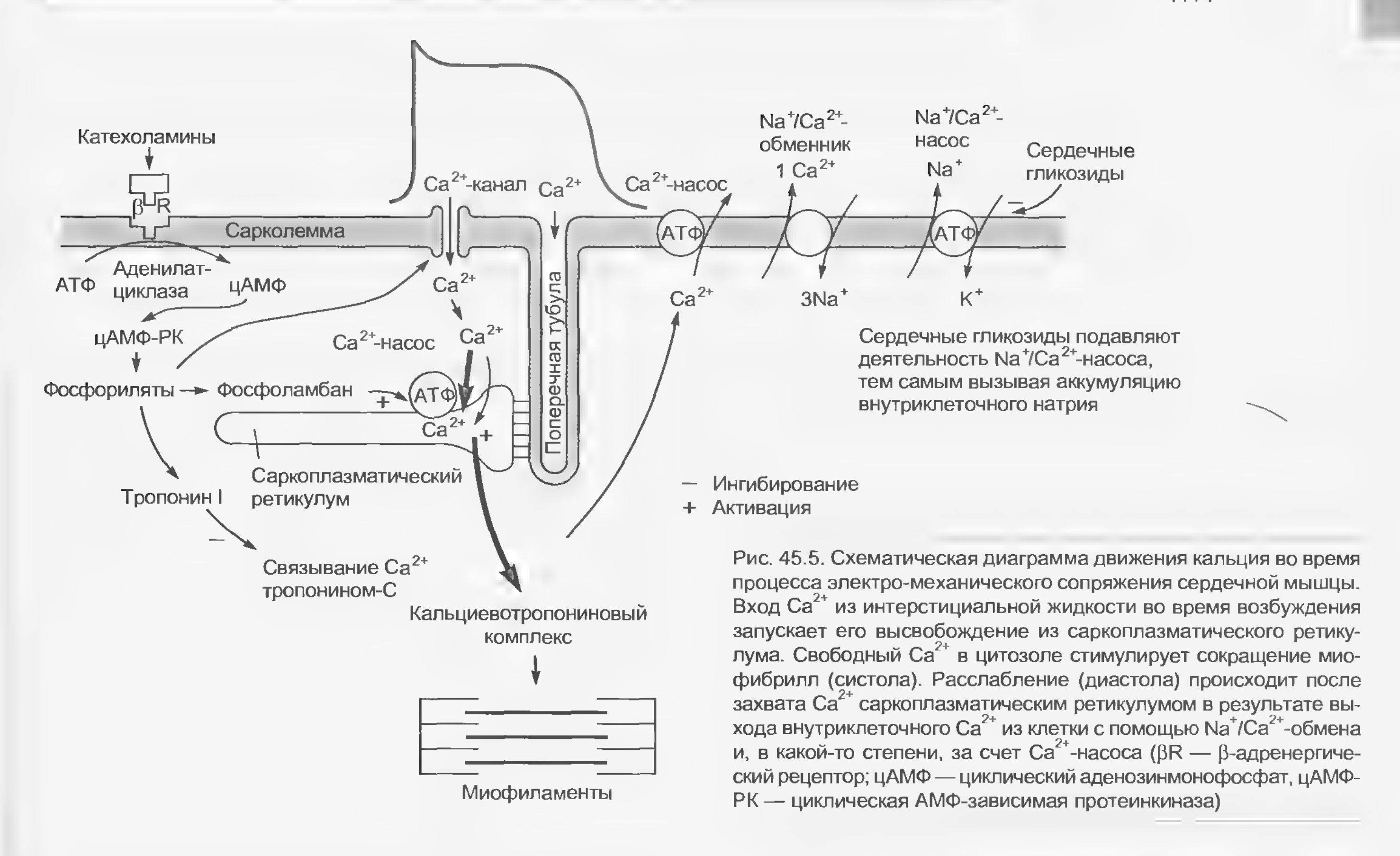


Рис. 45.5. Схематическая диаграмма движения кальция во время процесса электро-механического сопряжения сердечной мышцы. Вход Ca^{2+} из интерстициальной жидкости во время возбуждения запускает его высвобождение из саркоплазматического ретикулума. Свободный Ca^{2+} в цитозоле стимулирует сокращение миофибрилл (систола). Расслабление (диастола) происходит после захвата Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом в результате выхода внутриклеточного Ca^{2+} из клетки с помощью Na^+/Ca^{2+}-обмена и, в какой-то степени, за счет Ca^{2+}-насоса (βR — β-адренергический рецептор; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, цАМФ-РК — циклическая АМФ-зависимая протеинкиназа)

соседних миофибрилл. Во время плато (фаза 2) потенциала действия повышается проницаемость сарколеммы для Ca^{2+}. Он входит в клетку по его электрохимическому градиенту через кальциевые каналы сарколеммы и ее инвагинаций, т.е. через мембраны Т-системы (см. гл. 44).

Считается, что открытие кальциевых каналов происходит в результате фосфорилирования их протеинов с помощью цАМФ-зависимой протеинкиназы. Первоначальным источником внеклеточного Ca^{2+} является интерстициальная жидкость (10^{-3} M Ca^{2+}). Некоторое его количество может также быть связано с сарколеммой и **гликокаликсом**, мукополисахаридом, покрывающим сарколемму. Количество кальция, который попадает внутрь клетки из внеклеточного пространства, недостаточно для того, чтобы вызвать сокращение миофибрилл. Вошедший внутрь кальций (запускающий, или триггерный) запускает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (где есть запас внутриклеточного Ca^{2+}) (см. рис. 45.5). Концентрация свободного Ca^{2+} в цитоплазме возрастает от уровня покоя (resting level) примерно в 10^{-7} M до уровней от 10^{-6} до 10^{-5} M во время возбуждения. Затем Ca^{2+} связывается с белком тропонином-С. Кальциевотропониновый комплекс взаимодействует с тропомиозином, чтобы снять блок с активных участков между актиновыми и миозиновыми филаментами, что позволяет образовываться циклическим поперечным связям (cross-bridges) между актином и миозином и, следовательно, дает возможность миофибриллам сокращаться.

Механизмы, повышающие концентрацию Ca^{2+} в цитозоле, увеличивают развиваемую силу сердечных сокращений (active force), а механизмы, снижающие его концентрацию в цитозоле, уменьшают ее. Например, катехоламины увеличивают поступление Ca^{2+} в клетку путем фосфорилирования каналов через цАМФ-зависимую протеинкиназу (см. гл. 44). К тому же, катехоламины, подобно другим агонистам, увеличивают силу сердечных сокращений, повышая чувствительность сократительного механизма к Ca^{2+}. Повышение концентрации внеклеточного Ca^{2+} или уменьшение градиента Na^+ через сарколемму также приводят к увеличению концентрации Ca^{2+} в цитозоле.

Градиент натрия может быть понижен путем увеличения внутриклеточной концентрации Na^+ или понижения его внеклеточной концентрации. Сердечные глюкозиды повышают внутриклеточную концентрацию Na^+ «отравлением» Na^+/K^+-АТФазы, что приводит к аккумуляции Na^+ в клетках. Повышение концентрации Na^+ в цитозоле изменяет направление Na^+/Ca^{2+}-обменника (Na^+/Ca^{2+}-exchanger) на противоположное, так что из клетки удаляется меньше Ca^{2+}. Пониженная концентрация внеклеточного Na^+ является причиной того, что меньше Na^+ входит в клетку и, таким образом, меньше Na^+ обменивается на Ca^{2+} (см. рис. 45.5).

Достигнутое механическое напряжение (tension) уменьшается за счет снижения концентрации внеклеточного Ca^{2+}, увеличения трансмембранного градиента Na^+ или применения блокаторов Ca^{2+}-каналов, которые будут препятствовать Ca^{2+} входить в клетки миокарда (см. рис. 44.11).

При **сердечной недостаточности** пациенту с расширенным сердцем, низким минутным сердечным выбросом, застоем жидкости, высоким венозным кровяным давлением, увеличенной печенью и периферическими отеками часто назначают дигиталис и диуретик. Дигиталис повышает концентрацию внутриклеточного кальция в клетках сердечной мышцы и, таким образом, увеличивает силу сокращений. Диуретик снижает объем внеклеточной жидкости и уменьшает преднагрузку на сердце, снижает венозное кровяное давление, уменьшает застойные явления в печени и отек.

В конце систолы приток Ca^{2+} в клетку прекращается и саркоплазматический ретикулум не получает дальнейшей стимуляции для высвобождения Ca^{2+}. Фактически саркоплазматический ретикулум начинает активно поглощать Ca^{2+} благодаря кальциевому насосу, который работает за счет энергии АТФ (ATP-energized Ca pump). Работа этого насоса стимулируется **фосфоламбаном** в результате фосфорилирования этого вещества цАМФ-зависимой протеинкиназой. К тому же фосфорилирование тропонина I подавляет связывание Ca^{2+} тропонином-С. Этот процесс позволяет тропомиозину снова заблокировать участки взаимодействия актиновых и миозиновых нитей, что приводит к расслаблению (диастоле).

И сокращения, и расслабления сердечной мышцы ускоряются катехоламинами и активацией аденилатциклазы. Увеличение цАМФ стимулирует цАМФ-зависимую протеинкиназу, которая фосфорилирует кальциевый канал в сарколемме. Эти процессы приводят к тому, что больше Ca^{2+} поступает в клетку, ускоряя, таким образом, сердечные сокращения. Однако эти процессы также ускоряют и *релаксацию* путем фосфорилирования фосфоламбана, увеличивающего захват (uptake) Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом, и путем фосфорилирования тропонина I, что угнетает связывание Ca^{2+} с тропонином-С. Таким образом, процессы фосфорилирования, вызванные цАМФ-зависимой протеинкиназой, служат для увеличения как скорости сердечных сокращений, так и скорости релаксации.

Митохондрии также поглощают и высвобождают Ca^{2+}, но этот процесс протекает слишком медленно, чтобы влиять на нормальное сопряжение возбуждения и сокращения (электромеханическое сопряжение). Лишь при очень высоких уровнях внутриклеточного Ca^{2+} (при патологических состояниях) митохондрии поглощают его в значительном количестве.

Ca^{2+}, поступающий в клетку для инициирования сокращения, должен быть удален во время диастолы. Это удаление из цитозоля осуществляется, прежде всего, за счет Na^+/Ca^{2+}-обменника в пропорции 3 Na^+ на 1 Ca^{2+} (см. рис. 45.5). Также Ca^{2+} удаляется из клетки электрогенным насосом, который использует АТФ для переноса Ca^{2+} через сарколемму (Ca^{2+} pump) (см. рис. 45.5).

Сократительная способность и механизм сокращения миокарда

Последовательность процессов, протекающих во время сокращения папиллярных мышц при преднагрузке (preload) и постнагрузке (afterload), представлена на рис. 45.6. На рис. 45.6, *а* мышца расслаблена и не несет никакой нагрузки. Для интактного левого желудочка* данная ситуация аналогична такому периоду сердечного цикла, когда желудочек расслаблен после выброса крови, аортальный клапан закрыт и митральный клапан готов открыться (конец фазы изо-

* Левый желудочек взят в качестве примера потому, что он снабжает кровью все тело, за исключением легких, и поэтому имеет дело с большей постнагрузкой. Однако принцип преднагрузки и постнагрузки точно так же применим и к правому желудочку.

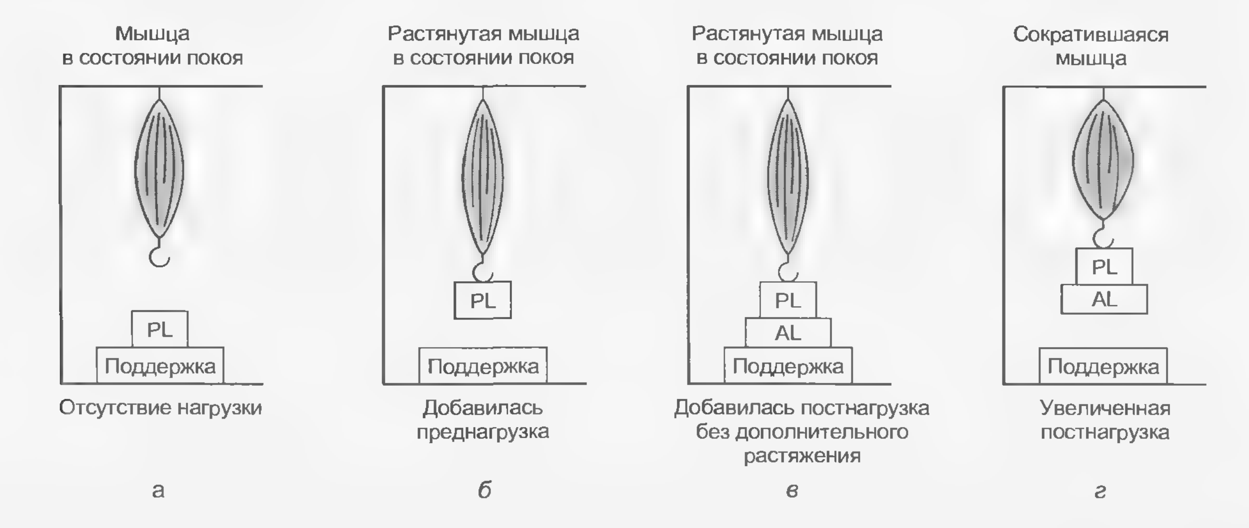


Рис. 45.6. Преднагрузка и постнагрузка в папиллярной мышце. (*а*) Стадия покоя в интактном сердце непосредственно перед открытием AV-клапанов. (*б*) Преднагрузка в интактном сердце в конце желудочкового наполнения. (*в*) Поддержанная преднагрузка плюс постнагрузка в интактном сердце непосредственно перед открытием аортального клапана. (*г*) Увеличившаяся преднагрузка плюс постнагрузка: выброс крови из желудочка в интактном сердце с уменьшением объема желудочка (PL — преднагрузка (preload); AL — постнагрузка (afterload); PL + AL = общая нагрузка (load))



Рис. 45.7. Влияние увеличивающейся постнагрузки на развиваемое давление при постоянной преднагрузке. Стрелками показано достижение максимума развиваемого давления. Дальнейшее нарастание постнагрузки препятствует открытию аортального клапана

волюмического расслабления – см. рис. 45.10). На рис. 45.6, *б* неподвижная мышца растянута преднагрузкой, которая в интактном сердце означает завершение наполнения левого желудочка во время диастолы (другими словами, она представляет собой **конечный диастолический объем**). На рис. 45.6, *в* мышца в состоянии покоя все еще растянута преднагрузкой, но добавилось поддерживающее действие постнагрузки, которая не позволяет ей растягиваться дальше. В интактном сердце данная ситуация аналогична фазе сердечного цикла, когда началось сокращение желудочка и митральный клапан закрыт, но аортальный клапан еще не открылся, так как давление в желудочке не достигло такого уровня, чтобы открыть его (фаза изоволюмического сокращения – см. рис. 45.10). На рис. 45.6, *г* желудочек сократился и постнагрузка добавилась. В интактном сердце данная ситуация представляет выброс крови из левого желудочка в аорту. Во время выброса постнагрузка представлена аортальным и внутрижелужочковым давлениями, которые фактически эквивалентны одно другому

Преднагрузка может быть увеличена бо́льшим наполнением левого желудочка во время диастолы (см. рис. 45.1). При небольших конечно-диастолических объемах нарастание наполняющего давления во время нее вызывает повышение систолического давления при последующем сокращении. Систолическое давление возрастает до тех пор, пока преднагрузка не достигнет своего оптимально максимального значения (см. рис. 45.1). Если после этого момента диастолическое наполнение и будет продолжаться увеличиваться, то систолическое давление возрастать не будет. При очень большом наполняющем давлении его пик во время систолы будет ниже возможного максимума.

При постоянной преднагрузке более высокое систолическое давление может развиться во время сокращений желудочков при увеличении постнагрузки (например, с помощью повышения аортального давления путем ограничения оттока крови на периферию во время диастолы). Увеличение постнагрузки вызывает возрастание максимальных значений систолического давления (рис. 45.7). Если увеличения постнагрузки продолжаются, то она, возможно, становится так велика, что желудочек не может больше развить силу, необходимую для открытия аортального клапана (см. рис. 45.7). В этот момент систола желудочков полностью изометрична; не происходит выброса крови и, следовательно, нет изменения объема желудочка во время систолы. Максимальное давление, развиваемое левым желудочком при таких условиях, есть максимальная изометрическая сила, которую он способен развить при данной преднагрузке. При значениях преднагрузки ниже оптимального наполняющего объема ее увеличение может развить бо́льшую максимальную изометрическую силу (см. рис. 45.1).

Сила и скорость – функции внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция. При постоянной скорости сила эквивалентна постнагрузке во время сжатия мышцы при сокращении. *Сила и скорость обратно пропорциональны друг другу. При отсутствии нагрузки скорость мышечных сокращений максимальна, тогда как при максимальной нагрузке (когда сокращение не может вызвать укорочение мышцы) равна нулю* (рис. 45.8).

Значения преднагрузки и постнагрузки зависят от определенных характеристик сосудистой системы и функционального состояния сердца. Что касается сосудистой системы, то здесь на преднагрузку и постнагрузку влияет уровень тонуса мышц вен и степень периферического сопротивления. Что же касается сердца, то изменения частоты сердечных сокращений или объема систолического выброса также может изменять пред- и постнагрузки. Таким образом, для оказания воздействия на постнагрузку и преднагрузку сердечный и сосудистый факторы взаимодействуют между собой (полное объяснение см. в гл. 51).

В отличие от здорового сердца полоски папиллярной мышцы человеческого сердца с сердечной недостаточностью в терминальной стадии не производят никакого увеличения развиваемой силы при увеличениях преднагрузки.

Если у мышей удален ген, кодирующий фосфоламбан, сократительная способность миокарда повышается, что проявляется, во-первых, увеличенной работой при заданных преднагрузке, постнагрузке и частоте



Рис. 45.8. Влияние увеличивающейся постнагрузки на скорость сокращений при постоянной преднагрузке

сердечных сокращений и, во-вторых, более высоким d*P*/d*t* (см. ниже).

Сократительная способность характеризует работу сердца при заданных преднагрузке и постнагрузке. Сократительную способность определяют как *изменение максимальной изометрической силы (изоволюмического давления) при заданной начальной длине мышечного волокна (конечно-диастолическом объеме)*. Сократительную способность можно увеличить с помощью определенных лекарственных средств, таких как норадреналин или дигиталис, а также путем повышения частоты сокращений **(тахикардия)**. Увеличение сократительной способности **(положительный инотропный эффект)**, полученное любым из вышеуказанных способов, выражается в увеличении прироста развиваемой силы и скорости сокращений.

В редких случаях пациенты с острыми астматическими приступами случайно получали чрезмерные дозы адреналина подкожно. У них развивалась заметная тахикардия, увеличивалась сократительная способность миокарда, возрастал объем сердечного выброса и повышалось общее периферическое сопротивление. В результате возникало опасно высокое кровяное давление. Лечение состоит в наложении жгута на ту конечность, куда была сделана инъекция, с периодическими быстрыми ослаблениями натяжения жгута и применении адреноблокаторов.

Индексы сократительной способности

Приемлемый индекс сократительной способности миокарда можно получить по контуру кривых желудочкового давления (рис. 45.9). Сердце со сниженной сократительной активностью (гиподинамическое) характеризуется повышенным конечно-диастолическим давлением, медленно поднимающимся желудочковым давлением и несколько замедленной фазой выброса (см. кривую *C* на рис. 45.9). Сердце с повышенной сократительной активностью (гипердинамическое) (например, стимулированное норадреналином) характеризуется пониженным конечно-диастолическим давлением, быстрым повышением желудочкового давления и укороченной фазой выброса (см. кривую *B* на рис. 45.9). Величина наклона восходящей части кривой желудочкового давления демонстрирует максимальную скорость развития силы сокращающимся желудочком (максимальная скорость изменения давления во времени — максимальное d*P*/d*t*, как иллюстрируется тангенсами угла наклона касательных, проведенных к наиболее крутым участкам восходящих частей кривых желудочкового давления на рис. 45.9). Угол наклона касательных максимален во время изоволюмической фазы систолы (рис. 45.10). При любой заданной величине наполнения желудочка он выступает как индекс (показатель) начальной скорости сокращения и, следовательно, сократительной способности.

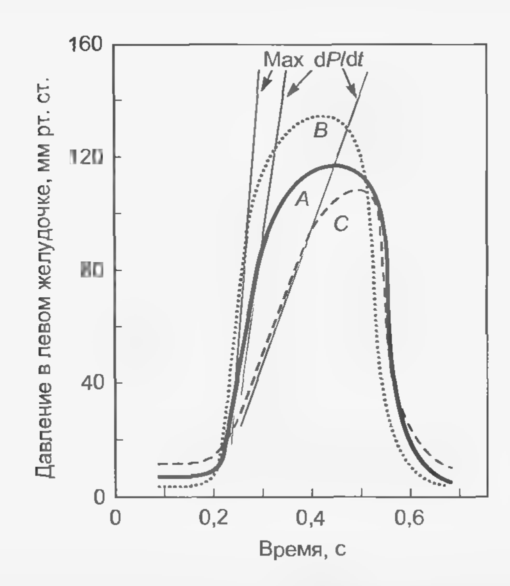


Рис. 45.9. Кривые давления в левом желудочке с касательными, построенными к наиболее крутым участкам восходящих частей кривых с целью обозначения максимальных значений d*P*/d*t*. *A* — контроль; *B* — сердце с повышенной динамикой, как при применении норадреналина; *C* — сердце с ослабленной динамикой, как при сердечной недостаточности

Подобный индекс (показатель) состояния сократительной способности миокарда можно вычислить по скорости кровотока, который берет свое начало в восходящей части аорты во время сердечного цикла (начальный наклон кривой аортального кровотока) (см. рис. 45.10). **Фракция выброса**, представляющая собой отношение объема крови, выбрасываемого из левого желудочка за один удар **(объем систолического выброса)**, к объему крови в левом желудочке в конце диастолы (конечный диастолический объем), также широко применяется в клинике в качестве индекса сократительной способности. Для оценки состояния сократительной способности сердечной мышцы использовались и другие измерения (или комбинации измерений), отражающие величину или скорость сокращений желудочков. В настоящее время ни один индекс не является в полной мере удовлетворительным, что, без сомнения, относится и к нескольким индексам, применяющимся сейчас.

Сердечные камеры

Предсердия — это тонкостенные камеры с низким давлением, которые выполняют роль скорее вместительных резервуаров крови для соответствующих желудочков, чем важных насосов для поступательного проталкивания крови. Когда-то считалось, что желудочки состоят из пучков мышц. Однако теперь известно, что они сформированы множеством непрерывных мышечных волокон, которые берут начало от фиброзного скелета основания сердца (главным образом, вокруг отверстия аорты). Эти волокна тянутся к его верхушке вдоль поверхности эпикарда. Они проходят по направлению к эндокарду, причем часть из них меняет направление на 180°, ложась параллельно волокнам эпикарда, и образуют эндокард и папиллярные мышцы (рис. 45.11). В верхушке сердца волокна изгибаются и поворачивают внутрь, формируя папиллярные

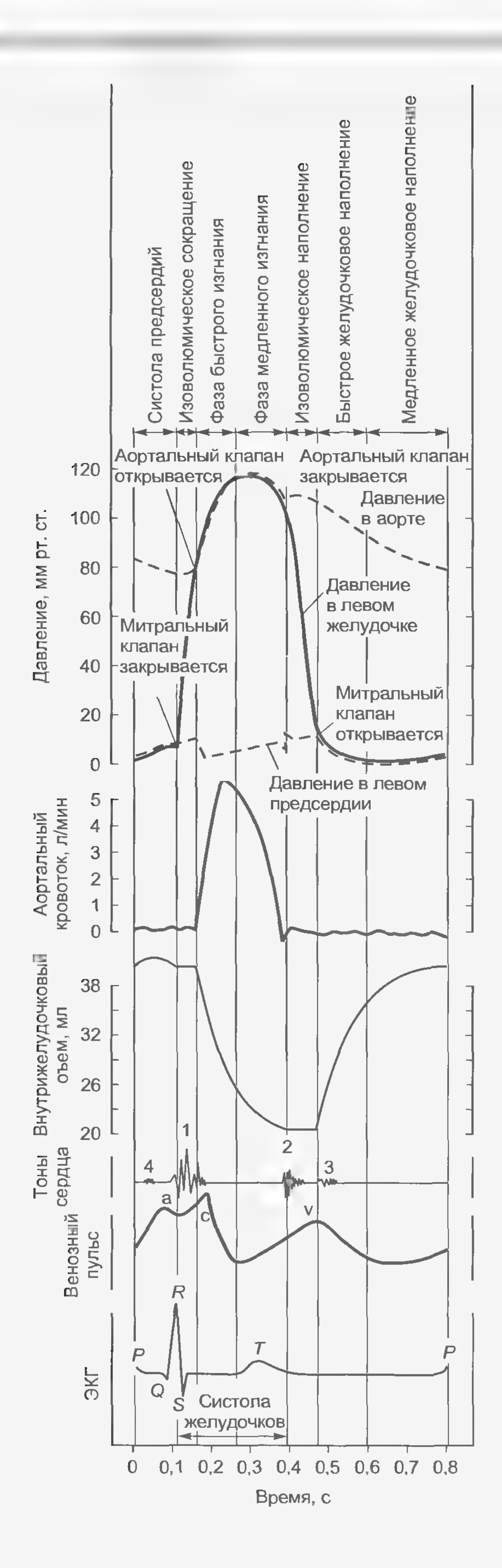


Рис. 45.10. Пульсации давлений в левом предсердии, аорте и левом желудочке, соотнесенные по времени с аортальным кровотоком, желудочковым объемом, тонами сердца, венозным пульсом и электрокардиограммой в течение полного сердечного цикла у собаки



Рис. 45.11. Микрофотографии, показывающие угол расположения волокон в последовательных срезах, взятых из середины свободной стенки левого желудочка сердца во время систолы. Срезы параллвльны плоскости эпикарда. Угол расположения волокон возле эндокарда (90°) доходит до 0° в средней части и снова до 90° около эпикарда (из Streeter D.D. Jr. et al: *Circ. Res.* 24:339, 1969 с разрешения American Heart Association)

мышцы. В основании сердца и вокруг отверстий клапанов они формируют толстую мощную мышцу, которая не только уменьшает окружность желудочка при выбросе крови, но также сужает отверстия атриовентрикулярных клапанов (AV), помогая закрытию клапанов. Выброс крови из желудочков также совершается за счет укорочения продольной оси, так как сердце начинает уменьшаться по направлению к своему основанию. Сначала сокращается апекальная часть желудочков, вызывая сближение стенок желудочков, и проталкивает кровь в направлении путей оттока. Правый желудочек, развивающий слабое давление (равное примерно одной седьмой давления, развиваемого левым желудочком), значительно тоньше, чем левый.

Сердечные клапаны

Клапаны сердца состоят из тонких листков гибкой, упругой, покрытой эндотелием фиброзной ткани (створки клапанов), которые прочно прикреплены к основанию их фиброзных колец. Движения створок клапанов в значительной степени пассивны, а их расположение отвечает за единое направление кровотока

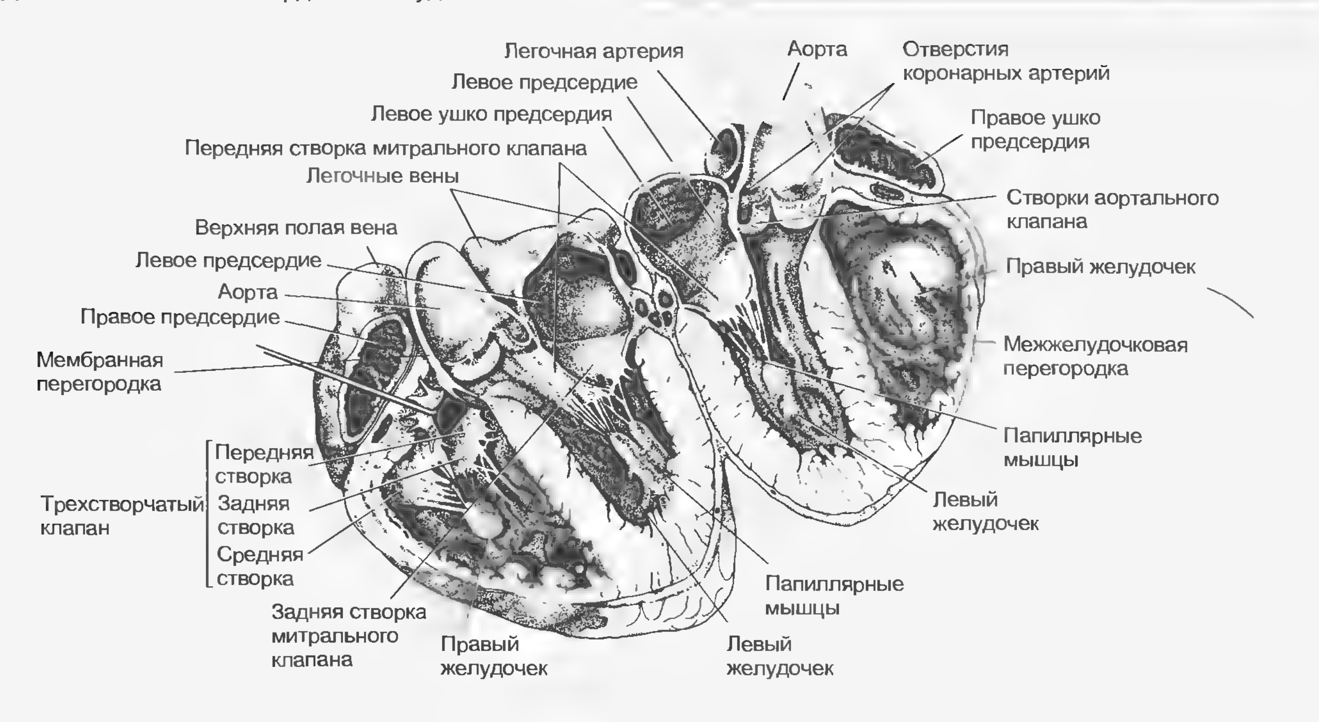


Рис. 45.12. Схема перпендикулярного разреза сердца вдоль межжелудочковой перегородки, иллюстрирующая анатомическую взаимосвязь створок атриовентрикулярных и аортальных клапанов

через сердце. Различают два вида сердечных клапанов: **атриовентрикулярные** (предсердно-желудочковые) и **полулунные** (рис. 45.12 и 45.13).

Атриовентрикулярные клапаны

AV-клапан, расположенный между правым предсердием и правым желудочком, сформирован тремя створками **(трехстворчатый клапан)**, тогда как клапан, расположенный между левым предсердием и левым желудочком, имеет две створки **(митральный клапан)**. Общая площадь створок каждого AV-клапана примерно вдвое больше соответствующего AV-отверстия, так что в закрытом положении створки клапана взаимно перекрываются (см. рис. 45.12 и 45.13). К свободным кромкам этих клапанов прикреплены тонкие сильные связки (сухожильные нити), которые отходят от мощных папиллярных мышц соответствующих желудочков и не позволяют клапанам выворачиваться наружу во время сокращения желудочков.

В нормальном сердце во время наполнения желудочков створки клапана располагаются относительно

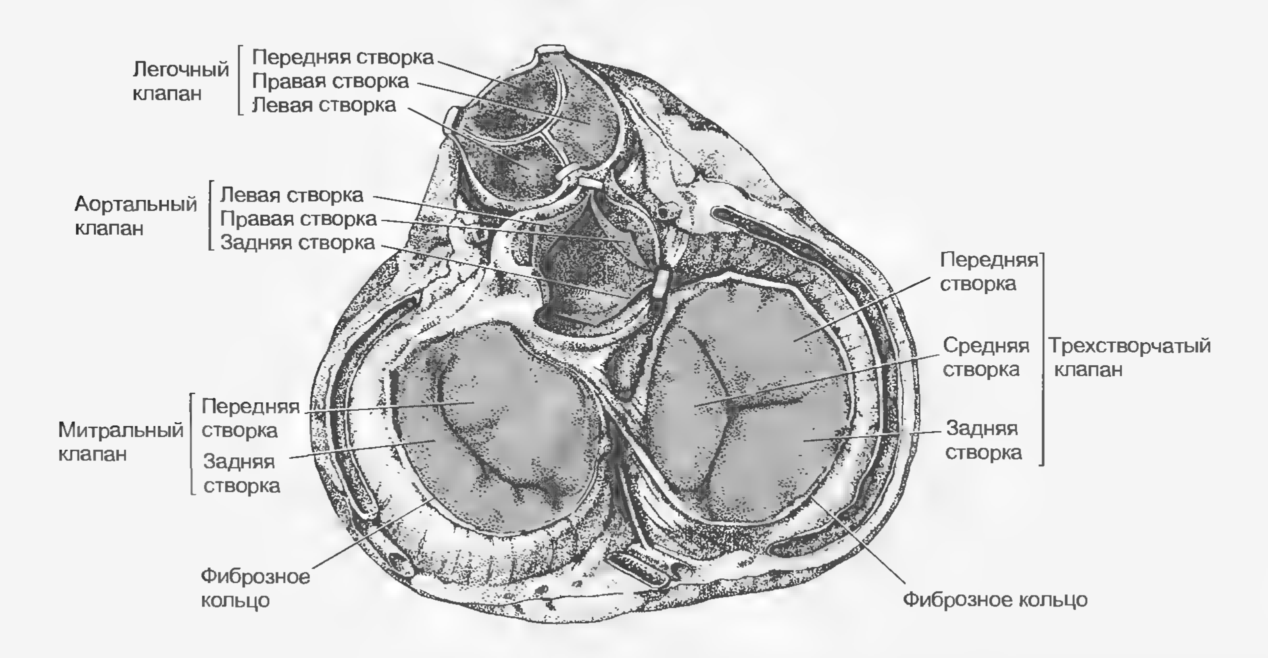


Рис. 45.13. Четыре сердечных клапана (вид от основания сердца). Обратите внимание на то, как створки закрытых клапанов перекрывают друг друга

близко друг к другу и, таким образом, служат воронкой для перехода крови из предсердия в желудочек. Частичное сближение поверхностей клапана во время диастолы вызывается вихревыми потоками позади створок, а также некоторым напряжением свободных кромок клапанов. Это напряжение вызывают сухожильные нити и папиллярные мышцы, растянутые наполняющимся желудочком.

Движения створок митрального клапана в течение сердечного цикла показаны на **эхокардиограмме** (рис. 45.14). Ее принцип заключается в том, что на человека воздействуют короткими высокочастотными сигналами звукового диапазона (ультразвук), которые проходят сквозь ткани грудной клетки и сердца и при этом регистрируют отраженный от различных органов сигнал, т.е. эхо. Применительно к сердцу как органу этот метод называется эхокардиограммой. Время отражения и вид отраженных волн дают информацию о его диаметре, толщине стенок желудочка, величине и направлении движения различных структур сердца.

На рис. 45.14 эхокардиограмма расположена так, чтобы показать движение передней створки митрального клапана. Движения задней створки представляют собой зеркальное отражение движений передней, но в проекции, представленной на рис. 45.14, ее движения кажутся гораздо меньшими. В точке *D* митральный клапан открывается, и во время быстрого наполнения (от точки *D* до точки *E*) передняя створка движется по направлению к межжелудочковой перегородке. В течение фазы медленного наполнения (от *E* до *F*) створки клапанов движутся навстречу друг другу, но клапан не закрывается. Наполнение желудочка вследствие сокращения предсердия (от *F* до *A*) раздвигает створки; затем наступает второе сближение створок клапана (от *A* до *C*). В точке *C* клапан закрыт сокращением желудочка. Створки клапана, выгнутые в направлении предсердия, остаются сжатыми вместе в течение систолы желудочка (от *C* до *D*).

Полулунные клапаны

Полулунные клапаны расположены между правым желудочком и легочной артерией и между левым желудочком и аортой. Они представлены тремя чашеобразными створками, прикрепленными к клапанному кольцу (см. рис. 45.12 и 45.13). В конце фазы медленного изгнания систолы желудочков кровоток быстро меняет направление в их сторону (показан как негативный поток на кривой фазового аортального кровотока на рис. 45.10). Этот обратный ток крови сближает створки вместе, закрывая отверстие и препятствуя забрасыванию крови в желудочки. Во время систолы желудочков створки не примыкают плотно к стенкам легочной артерии и аорты, а плавают в кровотоке, находясь примерно посередине между стенками сосуда и положением, когда клапан находится в закрытом состоянии. Позади полулунных клапанов находятся маленькие закрытые участки легочной артерии и аорты (пазухи Вальсальвы), где создаются вихревые потоки, удерживающие створки клапана на расстоянии от стенок сосуда. К тому же, отверстия правой и левой коронарных артерий расположены позади соответственно правой и левой створок аортального клапана. Если бы не пазухи Вальсальвы и не вихревые потоки, образующиеся в них, коронарные отверстия могли бы быть блокированы створками клапана.

Перикард

Перикард — это покрытая эпителием фиброзная сумка. Она полностью окружает все сердце и части крупных сосудов в пределах сердца. На поверхности сердца перикард переходит в эпикард. В норме сумка содержит небольшое количество жидкости, которая обеспечивает смазку постоянно движущемуся внутри сердцу. Растяжимость перикарда мала, и, вследствие этого, он противодействует большому быстрому увеличению размеров сердца. Благодаря этому свойству, перикард препятствует внезапному перерастяжению сердечных камер. Однако в случаях его врожденного от-

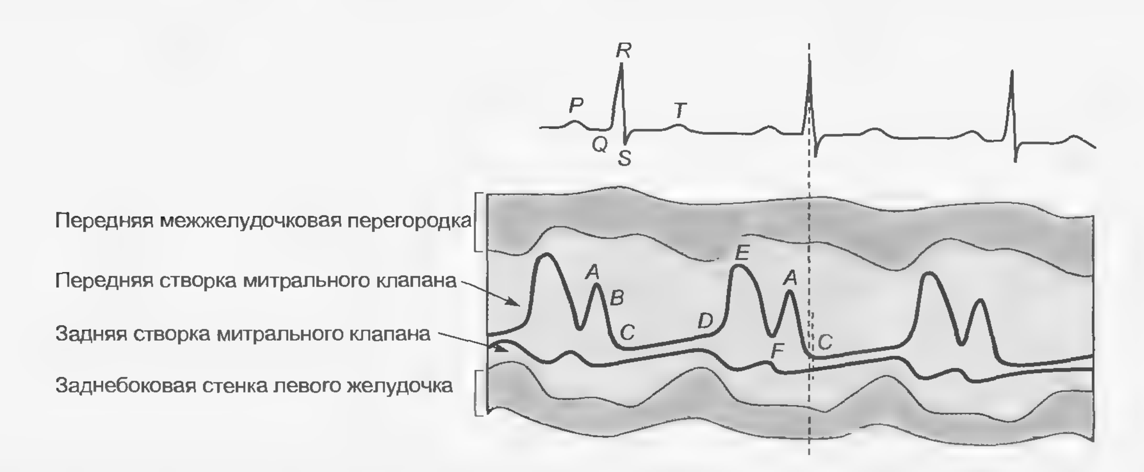


Рис. 45.14. Графическое изображение эхокардиограммы показывает движения створок митрального клапана (особенно передней створки), изменения диаметра полости и толщины стенок левого желудочка во время сердечных циклов у здорового человека. От *D* до *C* — диастола желудочка; от *C* до *D* — систола желудочка; от *D* до *E* — быстрое наполнение; от *E* до *F* — медленное наполнение; от *F* до *A* — сокращение предсердия. Митральный клапан закрывается в точке *C* и открывается в точке *D*

сутствия или после хирургического удаления сердечная функция все равно остается в рамках своих физиологических границ. Тем не менее, при интактном перикарде увеличение диастолического давления в одном желудочке повышает давление в другом и уменьшает его растяжимость.

Тоны сердца

Обычно сердце производит четыре тона, но, как правило, через стетоскоп прослушиваются только два из них. При электронном усилении можно обнаружить и менее интенсивные тоны и графически записать их в виде **фонокардиограммы**. Этот способ записи помогает установить точное время возникновения тонов сердца по отношению к другим процессам сердечного цикла.

Первый сердечный тон начинается в начале систолы желудочков (см. рис. 45.10) и состоит из нескольких серий вибраций, представляющих смешанные не связанные между собой (шум) низкочастотные колебания. Это самый громкий и длительный из сердечных тонов, имеющий нарастающе-затухающий характер; лучше всего он прослушивается в районе верхушки сердца. Тоны трехстворчатого клапана лучше всего прослушиваются в пятом межреберье слева от грудины; тоны митрального клапана — в пятом межреберье у верхушки сердца.

Первый сердечный тон производится, главным образом, осцилляциями крови в камерах желудочков и вибрацией стенок камер. Эта вибрация происходит частично из-за резкого подъема внутрижелудочкового давления с ускорением движения крови назад, в направлении предсердий. Однако главной причиной первого сердечного тона является внезапное напряжение (tension) атриовентрикулярных клапанов и отдача (recoil) клапанов и примыкающих к ним структур с замедлением кровотока, так как AV-клапаны закрыты. Вибрация желудочков и содержащейся в них крови передается через окружающие ткани и достигает грудной стенки (где они могут быть прослушаны или записаны). Интенсивность первого тона зависит от силы сокращения желудочков и расстояния между створками клапана. Он будет наиболее громким, когда створки клапана наиболее отдалены друг от друга, как бывает, когда увеличен интервал между предсердной и желудочковой систолами (створки AV-клапана расходятся) или систола желудочков следует сразу после предсердной.

Второй сердечный тон, который появляется при резком закрытии полулунных клапанов (см. рис. 45.10), состоит из колебаний более высокой частоты (с большей высотой звука), имеет более короткую продолжительность и меньшую интенсивность и более «щелкающий» характер, чем первый сердечный тон. Закрытие полулунного клапана вызывает осцилляции крови в сосуде и приводит к напряжению стенок сосуда вследствие растяжения и отдаче (recoil) закрытого клапана. Часть второго сердечного тона, производимая закрытием легочного клапана, лучше всего прослушивается во втором межреберном промежутке слева от грудины, тогда как звук закрытия аортального клапана лучше всего слышен в том же самом межреберном промежутке, только справа от грудины. Причиной, по которой полулунные клапаны закрываются быстрее, чем обычно, может быть повышение давления в легочной артерии или аорте (например, при легочной или системной гипертензии). При этом увеличивается громкость второго сердечного тона. Звук аортального клапана обычно громче, чем легочного, но при легочной гипертензии наблюдается обратное соотношение.

Нормальная фонокардиограмма, снятая одновременно с ЭКГ, показана на рис. 45.15. Первый тон начинается сразу после пика *R*-зубцов. Заметьте, что он состоит из неправильных зубцов и обладает большей громкостью и продолжительностью, чем второй, который появляется в конце зубца *T*. Третий и четвертый сердечные тоны на этой записи отсутствуют.

Третий сердечный тон иногда прослушивается у детей с тонкими грудными стенками или пациентов с недостаточностью левого желудочка. Он состоит из нескольких колебаний с низкими интенсивностью и частотой и лучше всего слышен в области верхушки сердца. Колебания возникают в начале диастолы; они производятся при резком уменьшении растяжения желудочков и замедлении тока крови, поступающей в них.

В перегруженном сердце, как при застойной сердечной недостаточности, когда объем желудочка очень велик и его стенки растянуты до такой степени, что растяжимость резко уменьшается, может прослушиваться третий сердечный тон. Его появление у пациентов с болезнями сердца является, как правило, плохим прогностическим признаком.

Четвертый, или предсердный, сердечный тон состоит из нескольких низкочастотных колебаний. Он иногда прослушивается у здоровых людей. Данный тон производится пульсацией крови и пульсовыми колебаниями стенок камер, вызванными сокращением предсердий (см. рис. 45.10).

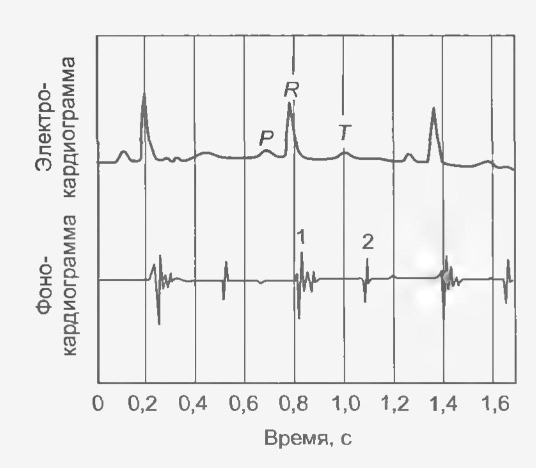


Рис. 45.15. Фонокардиограмма, иллюстрирующая первый (1) и второй (2) тоны сердца и их взаимосвязь с волнами электрокардиограммы

Из-за того, что начало и окончание систол правого и левого желудочков не полностью синхронны, разницу в продолжительности вибрации двух AV-клапанов иногда можно обнаружить с помощью стетоскопа. Асинхрония вибрации клапанов, которая может иногда указывать на отклонения в работе сердца, слышится как **расщепленный тон** над верхушкой сердца, если дело в AV-клапанах, и над основанием сердца, если дело в полулунных клапанах.

Митральная недостаточность и **митральный стеноз** производят, соответственно, систолические и диастолические шумы, прослушиваемые лучше всего у верхушки сердца. **Аортальная недостаточность** и **аортальный стеноз**, с другой стороны, производят, соответственно, диастолический и систолический шумы, которые лучше всего прослушиваются во втором межреберье справа от грудины. Характеристики шумов являются важным ориентиром при диагностике болезни клапанов. Когда акцентированы третий и четвертый (предсердный) тоны, что случается при определенных отклонениях, может появиться сочетание трех тонов, напоминающее звук лошадиного галопа. **Ритмы галопа** чаще всего бывают двух типов: **пресистолический**, вызванный усилением тона предсердия, и **протодиастолический**, вызванный усилением третьего сердечного тона.

45.2. СЕРДЕЧНЫЙ ЦИКЛ

45.2.1. Систола желудочков

Изоволюмическое сокращение

Начало сокращения желудочков совпадает с пиком зубца *R* на ЭКГ и начальной вибрацией первого сердечного тона. Это можно видеть на кривой желудочкового давления как начало подъема внутрижелудочкового давления после сокращения предсердия. Время между началом сокращения желудочков и открытием полулунных клапанов (когда желудочковое давление резко повышается) называется **изоволюмическим сокращением** («изоволюмический» буквально означает «того же объема»). Данный термин является подходящим, так как желудочковый объем остается неизменным в течение этого короткого периода (см. рис. 45.10).

Нарастание желудочкового давления во время изоволюмического сокращения передается через закрытые клапаны. Изоволюмическое сокращение также называют изометрическим (слово «изометрический» характеризует сокращение мышцы, производящее увеличение напряжения при ее постоянной длине). Однако так как некоторые волокна сердечной мышцы укорачиваются, а другие удлиняются, что доказывается изменениями формы желудочков, данное сокращение не является подлинно изометрическим.

Изгнание (выброс) крови

Открытие полулунных клапанов свидетельствует о начале фазы желудочкового выброса, которую можно подразделить на раннюю более короткую фазу (**быстрое изгнание**) и позднюю более длительную фазу (**медленное изгнание**). Фаза быстрого изгнания отличается от фазы медленного тремя факторами: 1) резкое повышение внутрижелудочкового и аортального давлений, которое завершается на высшей точке желудочкового и аортального давления; 2) более резкое уменьшение объема желудочков; 3) более сильный аортальный кровоток (см. рис. 45.10). Резкий спад кривой давления в левом предсердии в начале выброса происходит из-за смещения основания сердца вниз и растягивания предсердий. Во время фазы медленного изгнания отток крови из аорты на периферию превышает выброс из желудочка, поэтому аортальное давление понижается. На протяжении систолы желудочков кровь, поступающая по венам в предсердия, вызывает повышение в них давления.

Обратите внимание, что в течение первой трети фазы изгнания давление в левом желудочке слегка превышает давление в аорте, и поступление крови в нее ускоряется (продолжает увеличиваться), тогда как на протяжении оставшихся двух третей наблюдается обратное соотношение. Эта смена соотношений вентрикулярно-аортального градиента давления при наличии продолжающегося поступления крови из левого желудочка в аорту (происходящего вследствие инерции поступательного движения крови) является результатом накопления потенциальной энергии в растянутых стенках артерии. Это накопление потенциальной энергии замедляет поступление крови в аорту. Высшая точка кривой кровотока совпадает с точкой, при которой кривая давления в левом желудочке пересекается с кривой аортального давления во время изгнания. Вследствие этого кровоток замедляется (продолжает уменьшаться) из-за реверсии градиента давления.

При изгнании крови из правого желудочка его свободная стенка укорачивается (опущение кольца трехстворчатого клапана) одновременно с латеральной (боковой) компрессией камеры. Однако при изгнании крови из левого желудочка укорочение вдоль вертикальной оси очень незначительно, так что выброс осуществляется главным образом за счет сжатия камеры этого желудочка.

Влияние желудочковой систолы на диаметр левого желудочка показан на эхокардиограмме (см. рис. 45.14). Во время его систолы (см. рис. 45.14, от *C* до *D*) перегородка и свободная стенка утолщаются и придвигаются ближе друг к другу.

На рис. 45.10 показана запись кривой венозного пульса, снятого на яремной вене. Зубец «с» этой кривой — следствие влияния пульсации общей сонной артерии на примыкающую яремную вену и, в какой-то мере, быстрого закрытия трехстворчатого клапана в начале систолы желудочка. Обратите внимание, что, за исключением зубца «с», кривая венозного пульса точно следует за кривой давления в предсердиях.

В конце фазы изгнания в полости желудочков остается объем крови, приблизительно равный объему, выбрасываемому во время сокращения. **Остаточный объем** в здоровом сердце остается постоянным. Однако оста-

точный объем уменьшается при увеличении частоты сердечных сокращений или при пониженном сопротивлении оттоку крови и увеличивается при противоположных условиях.

Увеличение сократительной способности миокарда, вызванное катехоламинами или дигиталисом, у пациента с ослабленным сердцем может уменьшить остаточный объем и увеличить ударный (систолический) объем и фракцию выброса. При значительном расширении сердца и ослаблении его динамики, как бывает при сердечной недостаточности, остаточный объем может быть во много раз больше, чем объем систолического выброса.

Помимо того, что остаточный объем служит небольшим саморегулирующимся источником крови, он до определенной степени сглаживает возникающую на короткое время несоразмерность между выбросами двух желудочков.

45.2.2. Диастола желудочков

Изоволюмическое расслабление

Закрытие аортального клапана вызывает характерную инцизуру (выемку) на нисходящей части кривой аортального давления и появление второго сердечного тона (с несколькими колебаниями, заметными на кривой предсердного давления). Все это свидетельствует об окончании систолы желудочков. Период между состоянием, когда полулунные клапаны уже закрыты, а AV-клапаны еще не открыты, называется **фазой изоволюмического расслабления**. Она характеризуется резким падением давления в желудочках без изменения их объема.

Фаза быстрого наполнения

Главная часть наполнения желудочка происходит сразу после открытия AV-клапанов. В этот момент кровь, возвратившаяся в предсердия во время предшествующей желудочковой систолы, стремительно поступает в расслабленные желудочки. Этот этап называется **фазой быстрого наполнения**. На рис. 45.10 начало фазы быстрого наполнения обозначено падением давления в левом желудочке ниже, чем в левом предсердии. Это изменение направления давления вызывает открытие митрального клапана. Быстрое поступление крови из предсердий в расслабленные желудочки вызывает понижение давления в этих органах и резкое увеличение объема желудочков.

Эластическая отдача (recoil) предыдущего сокращения желудочка может способствовать засасыванию крови в расслабленный желудочек при небольшом остаточном объеме, особенно когда его сократимость увеличена (как при применении катехоламинов). Однако в нормальных условиях данный механизм, вероятно, не способствует желудочковому наполнению.

Фаза медленного наполнения

За фазой быстрого наполнения следует фаза медленного наполнения. Во время нее кровь, возвращающаяся с периферии, поступает в правый желудочек, а кровь из легких — в левый желудочек. Это небольшое медленное дополнение к желудочковому наполнению проявляется постепенным ростом предсердного, желудочкового и венозного давления и увеличением объема желудочков (см. рис. 45.10).

Систола предсердий

Сокращение предсердий возникает вскоре после начала волны *P* на ЭКГ (кривая деполяризации предсердий). Поступление крови из предсердия в желудочек, обусловленное перистальтикообразным сокращением предсердия, завершает период его наполнения. Сокращение предсердий вызывает небольшие повышения предсердного, желудочкового и венозного давления и увеличение объема желудочков, как это показано на рис. 45.10. На всем протяжении диастолы желудочков давление в предсердиях слегка выше, чем в желудочках. Небольшая разница между давлениями указывает, что кровь, проходя через открытые AV-клапаны во время желудочкового наполнения, встречает низкое сопротивление.

Из-за отсутствия клапанов в местах соединения полых вен с правым предсердием и легочных вен с левым предсердием их сокращение может проталкивать кровь в обоих направлениях. Действительно, небольшое количество крови может поступать обратно в вены во время короткого сокращения предсердий, главным образом, за счет инерции притекающей крови.

Сокращение предсердий не существенно для наполнения желудочков; подтверждают это фибрилляция предсердий и полная блокада проведения импульсов от предсердий к желудочкам (полный сердечный блок). При фибрилляции предсердий их мышечные волокна сокращаются асинхронно и поэтому не могут перекачивать кровь в желудочки. При полной блокаде проведения импульсов от предсердий к желудочкам те и другие сокращаются независимо друг от друга. Однако желудочковое наполнение при этих двух аритмиях может быть в норме.

Влияние сокращений предсердий на наполнение желудочков в значительной мере зависит от частоты сердечных сокращений и состояния AV-клапанов. При медленном ритме сердечных сокращений наполнение практически прекращается к концу фазы медленного наполнения, и сокращение предсердий дает лишь небольшой дополнительный объем крови. Однако при тахикардии фаза медленного наполнения укорочена, и сокращение предсердий может стать значимым, особенно если оно происходит сразу после фазы быстрого наполнения, когда градиент AV-давления максимален. Если тахикардия возрастает настолько, что под угрозой оказывается фаза быстрого наполнения, сокращение предсердий берет на себя важнейшую функцию — быстрого поступления крови в желудочек в течение этого короткого периода сердечного цикла. Конечно, когда период расслабления желудочков так короток, что наполнение серьезно ослаблено, даже сокращение предсердий не может обеспечить

их должное наполнение. Последующее уменьшение сердечного выброса может вызвать потерю сознания (синкопе). Очевидно, что в случае, когда сокращение предсердий происходит одновременно с сокращением желудочков, предсердия не играют никакой роли в желудочковом наполнении.

Взаимосвязь давления и объема

Изменения давления и объема левого желудочка на протяжении сердечного цикла обобщены на рис. 45.16. Данный график (**петля взаимозависимости давления и объема** — pressure-volume loop) не рассматривает продолжительность процессов по времени. Диастолическое наполнение начинается в точке *A* и заканчивается в точке *C*, когда закрывается митральный клапан. Начальное понижение давления в левом желудочке (от *A* до *B*), несмотря на быстрый приток крови из предсердия, приписывается нарастающему расслаблению и расширению желудочка. В оставшееся время диастолы (от *B* до *C*) возрастание желудочкового давления отражает наполнение желудочка и его пассивные эластические характеристики. Обратите внимание, что при увеличении объема желудочка во время диастолы (от *B* до *C*) давление в его полости повышается лишь незначительно. Небольшой подъем давления (слева от точки *C*) вызван увеличением наполнения желудочка за счет сокращения предсердия. При изоволюмическом сокращении (от *C* до *D*) давление резко и крайне быстро возрастает, но никакого изменения объема не происходит. В точке *D* открывается клапан аорты, и значительное уменьшение объема желудочка в течение первой фазы выброса (фаза быстрого изгнания, от *D* до *E*) связано со стойким повышением желудочкового давления, менее резким, однако, чем повышение давления во время изоволюмического сокращения. Это уменьшение объема сопровождается уменьшением выброса (от *E* до *F*) и небольшим снижением желудочкового давления. Аортальный клапан закрывается в точке *F*, что сопровождается изоволюмическим расслаблением

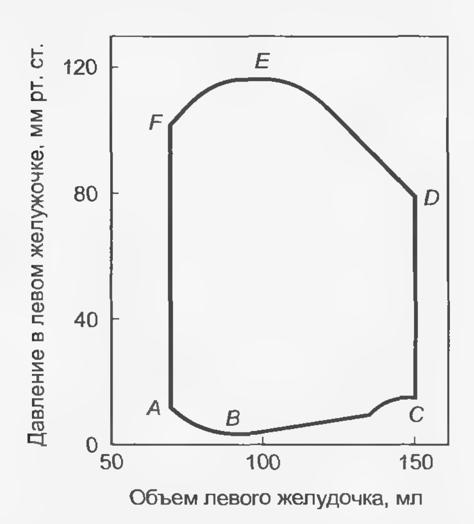


Рис. 45.16. Петля взаимозависимости «давление—объем» левого желудочка на протяжении одного сердечного цикла (*ABCDEF*)

(от *F* до *A*), характеризующимся резким и крайне быстрым падением давления без изменения объема желудочка. Митральный клапан открывается в точке *A* и заканчивает данный сердечный цикл.

При определенных патологических состояниях AV-клапаны могут быть выраженно сужены (**стенозированы**). В этих условиях сокращение предсердий играет в желудочковом наполнении значительно более важную роль чем в нормальном сердце.

45.3. ИЗМЕРЕНИЕ ОБЪЕМА СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА

45.3.1. Принцип Фика

В 1870 г. немецкий физиолог Адольф Фик впервые предложил метод измерения объема сердечного выброса у здоровых животных и людей. Основой этого метода, названного **принципом Фика**, является простое применение закона сохранения массы. Данный закон исходит из положения, что количество кислорода (O_2), доставленное в легочные капилляры через легочную артерию, плюс количество O_2, попадающее в легочные капилляры из альвеол, должны равняться количеству O_2, которое уносится легочными венами.

Принцип Фика схематически изображен на рис. 45.17. Количество (q_1) кислорода, доставленного в легкие, равно концентрации O_2 в крови легочной артерии ($[O_2]_{pa}$), помноженной на скорость кровотока в легочной артерии (Q), которая равна сердечному выбросу, т.е.

$$q_1 = Q\,[O_2]_{pa}. \qquad (45.1)$$

Обозначим количество кислорода, полученное легочными капиллярами из альвеол, как q_2. При равновесии q_2 равно **потреблению O_2** организмом. Количество O_2, которое выводится по легочным венам (обозначим его q_3), равно концентрации кислорода в крови легочной вены, $[O_2]_{pv}$, помноженной на общий легочный венозный кровоток, фактически равный кровотоку в легочной артерии (Q), т.е.

$$q_3 = Q\,[O_2]_{pv}. \qquad (45.2)$$

Согласно закону сохранения массы

$$q_1 + q_2 = q_3. \qquad (45.3)$$

Поэтому

$$Q[O_2]_{pa} + q_2 = Q[O_2]_{pv}. \qquad (45.4)$$

Таким образом, объем сердечного выброса

$$Q = q_2/([O_2]_{pa} - [O_2]_{pv}). \qquad (45.5)$$

Уравнение 45.5 является формулировкой принципа Фика.

Для клинического определения объема сердечного выброса необходимы три значения: 1) объем потребле-

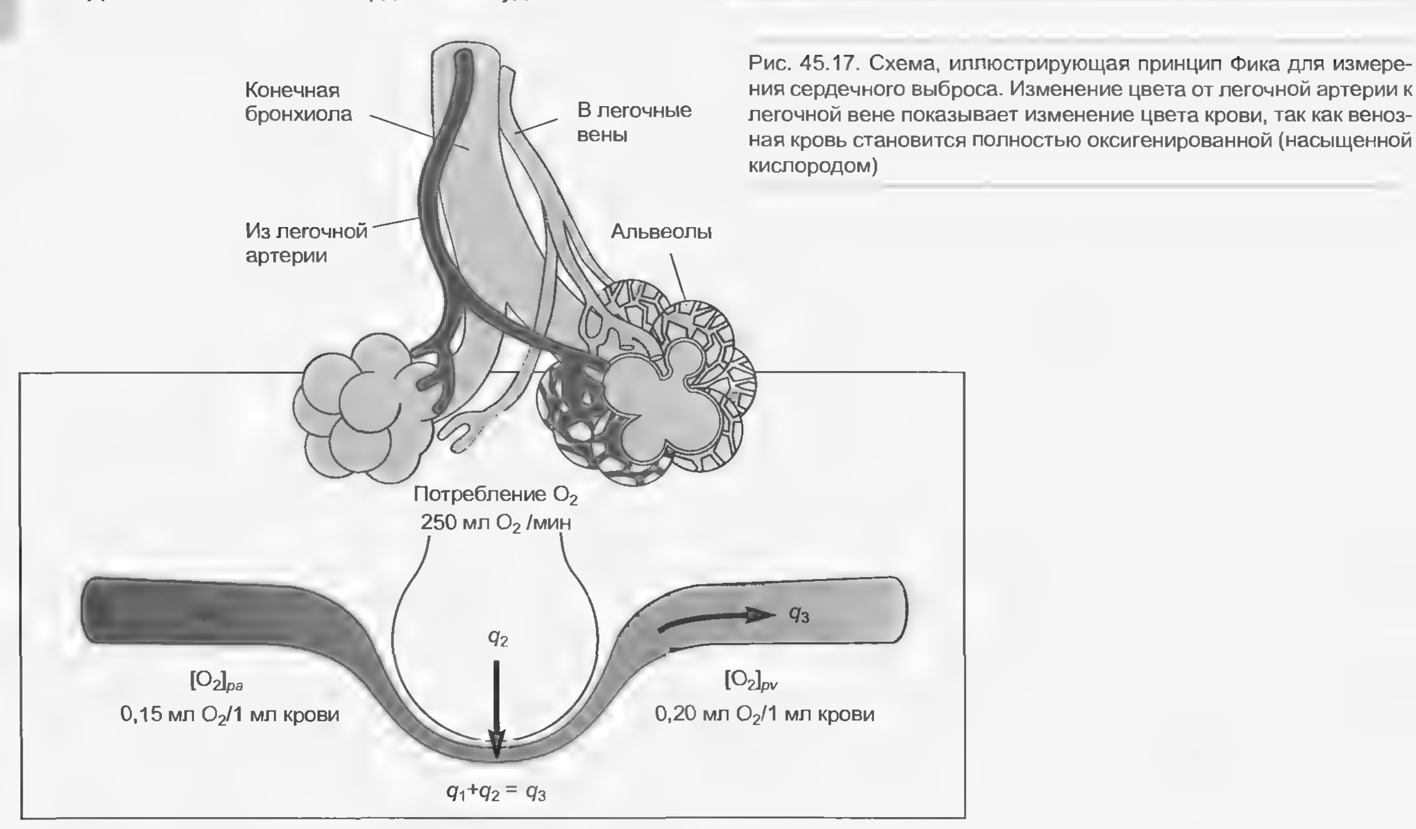


Рис. 45.17. Схема, иллюстрирующая принцип Фика для измерения сердечного выброса. Изменение цвета от легочной артерии к легочной вене показывает изменение цвета крови, так как венозная кровь становится полностью оксигенированной (насыщенной кислородом)

ния кислорода организмом; 2) концентрация кислорода в крови легочной вены ($[O_2]_{pv}$); 3) концентрация кислорода в крови легочной артерии ($[O_2]_{pa}$). Потребление кислорода рассчитывается на основе измерений объема выдыхаемого воздуха и содержания в нем кислорода через определенный промежуток времени. Так как концентрация кислорода в периферической артериальной крови в значительной мере идентична его концентрации в легочных венах, $[O_2]_{pv}$ определяется в пробе периферической артериальной крови, взятой иглой для пункций. Кровь легочной артерии, $[O_2]_{pa}$, фактически представляет собой смешанную венозную кровь. Пробы крови для определения количества кислорода берутся из легочной артерии или правого желудочка через катетер. Раньше использовался относительно жесткий катетер, который надо было вводить в легочную артерию под рентгеновским контролем. Сегодня очень гибкий катетер с маленьким баллончиком возле наконечника может быть введен в периферическую вену. Когда трубка внутри сосуда, кровоток переносит ее к сердцу. Следуя изменениям давления, врач может ввести наконечник катетера в легочную артерию без помощи рентгеноскопии.

Пример рассчета объема сердечного выброса здорового взрослого человека, находящегося в состоянии покоя, показан на рис. 45.17. При потреблении кислорода 250 мл/мин, его содержании в артериальной (легочной венозной) крови 0,20 мл на 1 мл крови и в смешанной венозной (легочной артериальной) крови 0,15 мл на 1 мл крови объем сердечного выброса равен 250/(0,20 – 0,15) = 5000 мл/мин.

Принцип Фика также используется для оценки потребления кислорода органами, когда есть возможность для определения кровотока и содержания кислорода в артериальной и венозной крови. Алгебраическая подстановка показывает, что оно равно кровотоку, умноженному на разницу между концентрациями O_2 в артериальной и венозной крови. Например, если кровоток через одну почку составляет 700 мл/мин, содержание кислорода в артериальной крови равно 0,20 мл на 1 мл крови, а в крови почечной вены — 0,18 мл на 1 мл крови, скорость потребления должна быть 700 (0,2–0,18) = 14 мл O_2 в 1 мин.

45.3.2. Методы применения растворенных индикаторов

Метод применения растворенных индикаторов для измерения объема сердечного выброса также основывается на законе сохранения массы; он схематично изображен на рис. 45.18. На схеме жидкость течет через трубку со скоростью Q (мл/с), и q (мг) красящего вещества одномоментно вводится в ее поток в точке A. Смешивание происходит в какой-то точке потока ниже по течению. Если небольшую пробу жидкости непрерывно там забирать (из точки B) и пропускать через денситометр, кривая концентрации красящего вещества, $\bar{c}$, может быть записана как функция времени t (см. нижнюю часть рис. 45.18).

Если между точками A и B не происходит потери красящего вещества, количество красителя, q, проходящее через точку B между моментами времени t_1 и t_2, будет равно

$$q = \bar{c}Q(t_2 - t_1), \qquad (45.6)$$

где $\bar{c}$ – средняя концентрация красителя. Ее величина может быть вычислена путем деления размера области



Рис. 45.18. Метод разведения индикатора для измерения сердечного выброса. В этой модели, в которой нет рециркуляции, количество q, мг, красящего вещества одномоментно впрыскивается в точке *A* в кровоток при *Q* мл/мин. Смешанный образец жидкости, протекающей через точку *B*, пропускается с постоянной скоростью через денситометр; *C* — концентрация красителя в жидкости. Получающаяся в результате кривая концентрации красителя в точке *B* имеет конфигурацию, показанную в нижней части рисунка

концентрации красителя на продолжительность $(t_2 - t_1)$ кривой, т.е.

$$\overline{c} = \int_{t_1}^{t_2} c\mathrm{d}t \,/ (t_2 - t_1). \quad (45.7)$$

Подставляем величину $\overline{c}$ в уравнение 45.6 и вычисляем значение *Q*:

$$Q = \frac{q}{\int_{t_1}^{t_2} c\mathrm{d}t}. \quad (45.8)$$

Таким образом, поток может быть измерен путем деления количества индикатора (красящего вещества), введенного в него выше по течению, на отрезок, расположенный под кривой концентрации красителя ниже по течению.

Этот метод широко использовался для измерения объема сердечного выброса у человека. Измеренное количество какого-либо индикатора (красителя или изотопа, который остается внутри циркуляции) быстро вводится в крупную центральную вену или правую половину сердца через катетер. Артериальная кровь непрерывно пропускается через детектор (денситометр или счетчик изотопов), и кривая концентрации индикатора записывается как функция времени.

В настоящее время наиболее популярным методом растворения красящих веществ является **термодилюционный метод**. Как индикатор здесь используется холодный солевой раствор. Его температура и объем точно устанавливаются перед инъекцией. Гибкий катетер вводится в периферическую вену и продвигается так, чтобы наконечник попал в легочную артерию. Маленький терморезистор на конце катетера записывает изменения температуры. Отверстие в катетере находится на расстоянии нескольких дюймов от наконечника. Когда конец катетера помещен в легочную артерию, отверстие, соответственно, находится в правом предсердии или рядом с ним. Холодный солевой раствор быстро вводится через катетер в правое предсердие и вытекает через отверстие катетера. Изменение температуры ниже по течению крови записывается терморезистором в легочной артерии.

Термодилюционный метод обладает следующими преимуществами: 1) отпадает необходимость в артериальной пункции; 2) небольшие количества солевого раствора, используемые при каждом измерении, безвредны, что дает возможность проводить повторные измерения; 3) рециркуляция незначительна. Температура выравнивается за счет того, что охлажденная кровь протекает через сеть легочных и системных капилляров до того, как во второй раз проходит через терморезистор в легочной артерии.

Резюме

1. Удлинение волокон миокарда, как бывает при увеличенном желудочковом наполнении (при преднагрузке) во время диастолы, вызывает более сильное сокращение желудочков. Соотношение между длиной волокон и силой сокращения называется соотношением Франка–Старлинга или законом сердца Старлинга.

2. Несмотря на то, что миокард состоит из отдельных клеток, отделенных друг от друга мембранами, кардиомиоциты, образующие желудочки, сокращаются почти в унисон, как и кардиомиоциты предсердий. Миокард функционирует как синцитий с реакцией типа «все или ничего» при возбуждении. Проведение возбуждения от клетки к клетке осуществляется через высоко проницаемые щелевые контакты, которыми соединены цитозоли смежных клеток.

3. При возбуждении потенциалуправляемые кальциевые каналы открываются и внеклеточный Ca^{2+} поступает в клетку. Приток Ca^{2+} вызывает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Возросшая концентрация внутриклеточного Ca^{2+} вызывает сокращение миофиламентов. Расслабление сопровождается восстановлением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} до уровня в состоянии покоя путем активного закачивания Ca^{2+} назад в саркоплазматический ретикулум и обмена Ca^{2+} на внеклеточный Na^{+} через сарколемму.

4. Скорость и сила сокращений зависят от внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция. Сила и скорость обратно пропорциональны друг другу, так что при отсутствии нагрузки скорость максимальна. Во время изоволюмического сокращения, когда нет внешнего укорочения, общая нагрузка максимальна, а скорость равна нулю.

5. При сокращении желудочков преднагрузкой служит растягивание мышечных волокон кровью во время его наполнения. Постнагрузкой является аортальное давление, преодолевая которое, левый желудочек выталкивает кровь.

6. Сократительная способность отражает работу сердца при заданных величинах предвагрузки и постнагрузки.

7. Одновременная запись аортального давления, давления в левом предсердии и левом желудочке, желудочкового объема, тонов сердца и ЭКГ графически изображает последовательные взаимосвязанные электро- и кардиодинамические процессы на протяжении всего сердечного цикла.

8. Первый сердечный тон возникает, главным образом, благодаря резкому закрытию AV-клапана; второй — в результате резкого закрытия полулунных клапанов.

9. Согласно принципу Фика, объем сердечного выброса можно рассчитать путем измерения потребления кислорода организмом (q_2) и его концентрации в артериальной $[O_2]_a$ и смешанной венозной $[O_2]_v$ крови. Объем сердечного выброса равен $q_2/([O_2]_a - [O_2]_v)$. Также его можно измерить методом растворения красителя или термодилюционным методом. Чем больше объем сердечного выброса, тем выше степень растворения введенного красителя или холодного солевого раствора в артериальной крови.

Вопросы для повторения

1. Увеличение силы скелетной мышцы происходит за счет вовлечения большего количества мышечных волокон вследствие возросшей нервной активности. Как сердце увеличивает свою сократительную способность?

2. Что такое преднагрузка и постнагрузка и как они влияют на развиваемое давление и скорость сокращений?

3. Как оценивается сократительная способность миокарда?

4. Какова функция перикарда и как она может влиять на наполнение сердца и его работу?

5. В какой именно момент сердечного цикла возникает сердечный шум у пациента с тяжелым митральным стенозом?

6. Если содержание кислорода в артериальной крови равно 19 мл/дл, в смешанной венозной крови — 12 мл/дл, а потребление — 280 мл/мин, то каков объем сердечного выброса? Если у того же человека содержание кислорода в крови в коронарном синусе составляет 5 мл/дл, а скорость кровотока, проходящего через коронарную пазуху, — 150 мл/мин, то каково потребление кислорода миокардом, производящим сброс крови через коронарный синус?



ГЛАВА 46. РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Сердечный выброс — это количество крови, которое сердце прокачивает за минуту. Он может изменяться при изменениях частоты ударов сердца (т. е. **частоты сердечных сокращений**) или объема крови, выталкиваемой из одного желудочка за одно сокращение (**систолический объем**). Математически сердечный выброс можно представить в виде их произведения:

Сердечный выброс = частота сердечных сокращений × систолический объем.

Из данного уравнения следует, что регуляцию сердечной деятельности можно понять, рассмотрев, как регулируются частота сердечных сокращений и систолический объем. Частота сердечных сокращений определяется пейсмейкерной зоной (водителем ритма), а систолический объем напрямую связан с работой сердечной мышцы. Однако два эти параметра: частоту сердечных сокращений и систолический объем, нельзя рассматривать отдельно друг от друга. Изменение одного из этих основных факторов, определяющих сердечный выброс, почти обязательно вызовет изменение другого.

46.1. РЕГУЛЯЦИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Хотя определенные частные факторы, такие как изменение температуры и растяжение тканей, могут оказывать влияние на частоту сердечных сокращений,

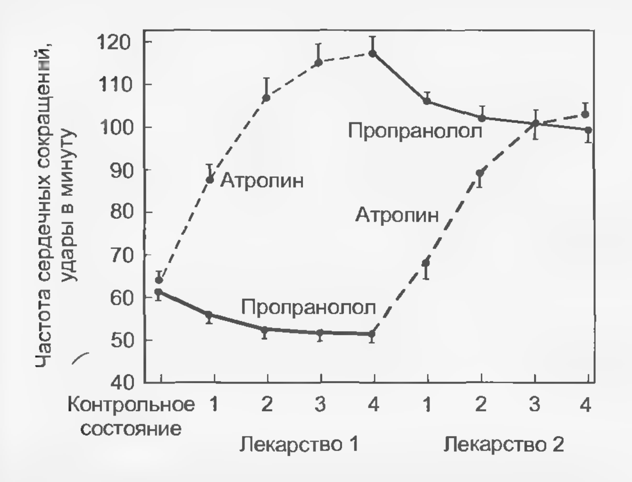


Рис. 46.1. Влияние, оказываемое четырьмя равными дозами атропина (0,04 мг/кг общего веса) и пропранолола (0,2 мг/кг общего веса) на частоту сердечных сокращений у 10 здоровых молодых мужчин (средний возраст 21,9 лет). Половине участников опыта первым был введен атропин (верхняя кривая); другой половине первым ввели пропранолол (нижняя кривая) (из Katona P. G., McLean M., Dighton D. H., Guz A.: *J. Appl. Physiol.* 52:1652, 1982)

основным средством регуляции частоты сердечных сокращений является вегетативная нервная система.

Средняя частота сердечных сокращений в состоянии покоя равна приблизительно 70 ударам в минуту у здоровых взрослых людей, у детей она значительно выше. Во время сна частота сердечных сокращений уменьшается на 10–20 ударов в минуту, а во время эмоционального возбуждения или мышечной активности может достигать значений, превышающих 100 ударов в минуту. У хорошо тренированных спортсменов в состоянии покоя частота сердечных сокращений обычно составляет всего лишь 50 ударов в минуту.

Оба раздела вегетативной нервной системы тонически влияют на зону сердечного пейсмейкера, или синоатриального узла. Симпатическая нервная система увеличивает автоматию, тогда как парасимпатическая угнетает ее. Изменения частоты сердечных сокращений обычно обусловлены реципрокным действием этих двух отделов вегетативной нервной системы. Так, частота сердечных сокращений возрастает при уменьшении активности парасимпатической нервной системы и увеличении активности симпатической нервной системы и уменьшается при противоположных условиях.

У здоровых людей, находящихся в состоянии покоя, обычно преобладает тоническое влияние парасимпатической нервной системы. Когда им вводят **атропин**, антагонист мускариновых рецепторов, который блокирует воздействия парасимпатической нервной системы, частота сердечных сокращений обычно значительно возрастает. Если здоровому человеку вводят **пропранолол**, антагонист β-адренергических рецепторов, который блокирует воздействия симпатической нервной системы, частота сердечных сокращений незначительно уменьшается (рис. 46.1). Когда оба отдела вегетативной нервной системы блокированы, частота сердечных сокращений у молодых людей в среднем достигает значения 100 ударов в минуту. Частота сердечных сокращений, которая устанавливается при полной блокаде вегетативной нервной системы, называется **собственной частотой сердечных сокращений**.

46.1.1. Влияние парасимпатической нервной системы

Парасимпатические нервные волокна, иннервирующие сердце, берут начало в продолговатом мозге, в клетках, которые находятся в **дорсальном ядре блуждающего нерва** (nucleus dorsalis nervi vagi) или в **двойном ядре** (nucleus ambiguus) X черепного нерва. Точное расположение нервных волокон парасимпатической нервной системы различается у представителей разных видов. У людей эфферентные волокна блуждающего нерва



Рис. 46.2. Симпатическая и парасимпатическая (nn. vagi) иннервации сердца на правой стороне тела человека

проходят вниз по шее вблизи общих сонных артерий и затем через средостение и образуют синапсы с постганглионарными клетками (рис. 46.2). Эти клетки располагаются либо на поверхности эпикарда, либо в толще стенок сердца. Большинство клеток сердечных ганглиев располагаются вблизи SA- и AV-узлов.

Правый и левый блуждающие нервы распределяются среди разных сердечных структур. Правый блуждающий нерв оказывает влияние преимущественно на SA-узел. Стимуляция этого нерва замедляет возникновение процесса возбуждения SA-узла и может даже остановить его на несколько секунд. Левый блуждающий нерв, главным образом, подавляет AV-узел, вызывая предсердно-желудочковую блокаду различной степени (см. гл. 44). Эфферентные волокона блуждающего нерва, распределенные среди разных сердечных структур, взаимно перекрываются. В результате такого перекрытия стимуляция левого блуждающего нерва также угнетает активность SA-узла, а стимуляция правого замедляет проведение по AV-узлу.

SA- и AV-узлы содержат много **холинэстеразы**, фермента, разрушающего нейротрансмиттер ацетилхолин, который, высвобождаясь из окончаний блуждающих нервов, быстро гидролизируется. Благодаря его быстрому разрушению воздействия, вызываемые любой стимуляцией блуждающего нерва, очень быстро прекращаются после окончания стимуляции (рис. 46.3, *а*). Кроме того, влияние блуждающего нерва на деятельность SA- или AV-узлов имеет очень короткий латентный период (от 50 до 100 мс), так как ацетилхолин активирует специфические ацетилхолинрегулируемые K^+-каналы в клетках сердца. Эти каналы открываются так быстро, потому что ацетилхолин действует, минуя систему вторичных мессенджеров, такую, как система аденилатциклазы. Сочетание двух характерных особенностей блуждающих нервов — короткого латентного периода и быстрого угасания ответной реакции — позволяет блуждающим нервам регулировать деятельность SA- и AV-узлов при каждом сокращении сердца.

В области SA-узла влияние парасимпатической нервной системы обычно превосходит влияние симпатической. Эксперимент, схематически представленный на рис. 46.4, показывает, что когда частота стимуляции симпатических нервов собаки, находящейся под анестезией, увеличивается от 0 до 4 Гц; частота сердечных сокращений возрастает примерно на 80 ударов в минуту при отсутствии стимуляции блуждающего нерва. Однако ког-

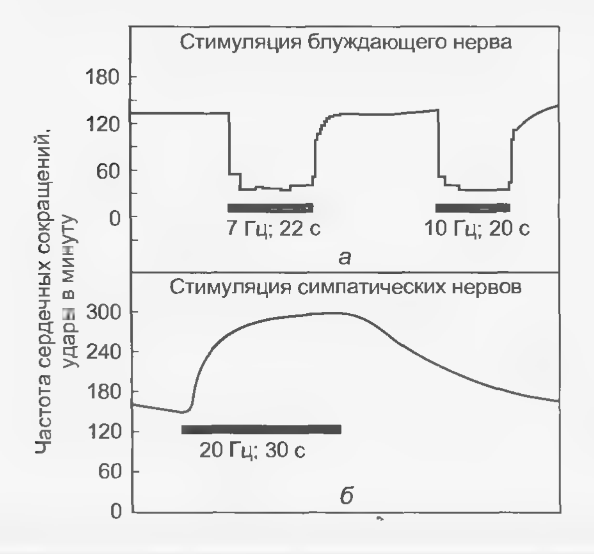


Рис. 46.3. Изменения частоты сердечных сокращений, вызванные стимуляцией блуждающего нерва (*а*) и симпатических нервов (*б*) у собаки, находящейся под анестезией (с изменениями из Warner H. R., Cox A.: *J. Appl. Physiol.* 17:349, 1962)

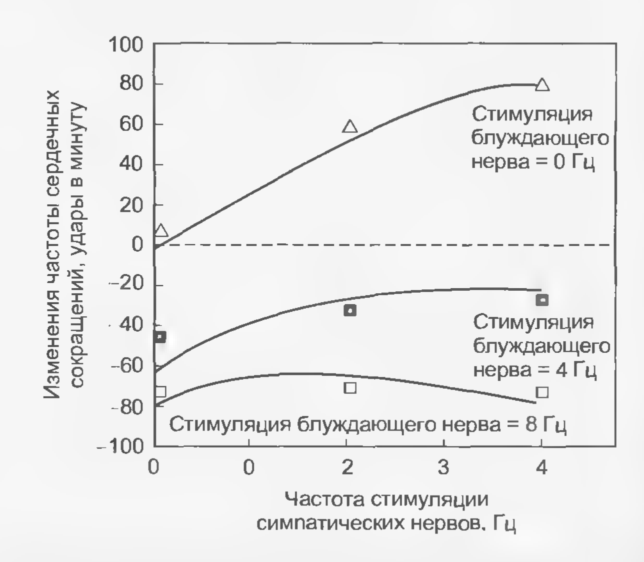


Рис. 46.4. Изменения частоты сердечных сокращений в организме собаки, находящейся под анестезией, происходящие при одновременной стимуляции блуждающего нерва и сердечных симпатических нервов. Симпатические нервы стимулировались частотой 0, 2 и 4 Гц; блуждающие нервы — с частотой 0, 4 и 8 Гц. Символы обозначают наблюдавшиеся изменения частоты сердечных сокращений; кривые были построены на основе вычисленного уравнения регрессии (computed regression) (с изменениями из Levy M. N., Zieske H.: *J. Appl. Physiol.* 27:465, 1969)

да ветви блуждающего нерва стимулируются частотой 8 Гц, увеличение частоты стимуляции симпатической нервной системы с 0 до 4 Гц оказывает лишь незначительное влияние на частоту сердечных сокращений.

46.1.2. Влияние симпатической нервной системы

Симпатические нервы, иннервирующие сердце, берут начало в интермедиолатеральных столбах пяти или шести верхних грудных и одном или двух нижних шейных сегментах спинного мозга. Они выходят из позвоночного столба в составе белых соединительных ветвей и входят в паравертебральные ганглионарные цепочки (см. рис. 46.2). Аксоны преганглионарных и постганглионарных нейронов образуют синапсы (прерываются) в шейно-грудном (звездчатом) или среднем шейном ганглии в зависимости от того, к какому виду относится организм. В средостении постганглионарные волокна симпатических и преганглионарные волокна парасимпатических нервов соединяются вместе, образуя сложное нервное сплетение смешанных эфферентных нервов, идущих к сердцу.

Постганглионарные сердечные волокна симпатических нервов этого сплетения достигают основания сердца в составе адвентиции крупных сосудов. Дойдя до основания сердца, эти волокна распределяются по различным камерам сердца, образуя обширное нервное сплетение эпикарда. Затем они проходят сквозь миокард, обычно вдоль коронарных сосудов.

Как и блуждающие нервы, правые и левые симпатические нервы распределены по разным зонам сердца. У собак, например, нервные волокна на левой стороне сердца оказывают более выраженное влияние на сократительную способность миокарда, чем волокна на правой стороне, тогда как на частоту сердечных сокращений нервные волокна на левой стороне сердца влияют гораздо меньше, чем на правой (рис. 46.5). У некоторых собак стимуляция симпатических нервов в левой части сердца может совсем не оказывать влияния на частоту сердечных сокращений. Такая асимметрия, возможно, существует и у людей.

В отличие от мгновенного угасания ответной реакции после прекращения влияния блуждающего нерва воздействие, вызываемое стимуляцией симпатических нервов, после прекращения стимуляции ослабевает постепенно (рис. 46.3, *б*). Бóльшую часть норадреналина, выработанного во время стимуляции нервных волокон симпатической нервной системы, захватывают нервные окончания, оставшееся количество поступает в общий кровоток. Эти процессы протекают сравнительно медленно. Кроме того, в начале стимуляции нервных волокон симпатической нервной системы ее влияние на сердце достигает устойчивых максимальных значений гораздо медленнее, чем наступает угнетение сердечной деятельности, вызванное стимуляцией блуждающего нерва. Начало ответной реакции сердца на стимуляцию этих нервных волокон протекает медленно по двум основным причинам. Во-первых, норадреналин, судя по

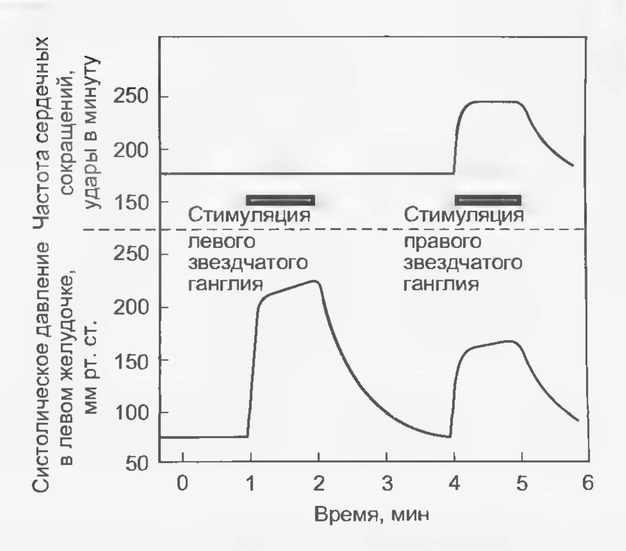


Рис. 46.5. Стимуляция левого звездчатого ганглия собаки оказывает большее влияние на сократимость желудочков сердца, чем стимуляция правого, но она меньше влияет на частоту сердечных сокращений. На данном примере, взятом с подлинной записи, стимуляция левого звездчатого ганглия не производит заметного эффекта на частоту сердечных сокращений, но оказывает значительное влияние на работу изоволюмического препарата левого желудочка (из Levy M.N.: неопубликованная запись)

всему, вырабатывается нервными окончаниями сердечных нервных волокон симпатической нервной системы довольно медленно. Во-вторых, норадреналин, выделенный из нервных окончаний, влияет на сердце, главным образом, через относительно медленную систему вторичных мессенджеров, в основном, через систему аденилатциклазы. Таким образом, влияние симпатической нервной системы изменяет частоту сердечных сокращений и проведение по AV-узлу гораздо медленнее по сравнению с влиянием блуждающего нерва. Следовательно, если активность блуждающего нерва может регулировать работу сердца при каждом сердечном сокращении, то влияние нервных волокон симпатической нервной системы не осуществляет такую регуляцию.

46.1.3. Регуляция работы сердца высшими отделами ЦНС

Стимуляция различных участков мозга может оказывать значительное влияние на скорость сердечных сокращений, их ритм и сократительную способность миокарда. В коре головного мозга центры, регулирующие работу сердца, расположены, главным образом, в передних отделах головного мозга: в основном, в лобных долях, орбитальной, двигательной и премоторной зонах коры мозга, передней части височных долей, островке и поясной извилине (cingulated gyrus). Стимуляция средних, вентральных и медиальных ядер таламуса вызывает тахикардию. Стимуляция задних и заднебоковых участков гипоталамуса также может изменять частоту сердечных сокращений. Стимуляция Н2-полей Фореля промежуточного мозга вызывает различные реакции сердечно-сосудистой системы, в том числе тахикардию; эти изменения очень схожи с изменениями частоты сер-

дечных сокращений, которые наблюдаются при физической мышечной нагрузке. Несомненно, именно центры, расположенные в коре головного мозга и промежуточном мозге, отвечают за возникновение реакций сердца при волнении, тревоге и других эмоциональных состояниях. Центры, расположенные в гипоталамусе, также участвуют в изменении работы сердца при ответной реакции на изменение температуры окружающей среды. Производимые во время экспериментов изменения температуры в преоптической передней зоне гипоталамуса изменяют частоту сердечных сокращений и сопротивление периферических сосудов.

Стимуляция парагипоглоссальной зоны продолговатого мозга реципрокно активизирует влияние симпатической нервной системы на сердце и подавляет влияние на него парасимпатической нервной системы. В определенных дорсальных зонах продолговатого мозга обнаружены особые участки, отвечающие за ускорение и усиление сердечной деятельности у подопытных животных с перерезанными блуждающими нервами. Стимуляция зон, ответственных за ускорение работы сердца, вызывает увеличение частоты сердечных сокращений, а стимуляция зон, которые отвечают за усиление сердечных сокращений, увеличивает сократительную способность миокарда. Участки, вызывающие ускорение работы сердца, в основном сосредоточены в правой части продолговатого мозга, тогда как участки, отвечающие за усиление сердечных сокращений, превалируют в его левой части. Похожим образом участки распределяются и в гипоталамусе. Поэтому нервные волокна симпатической нервной системы идут вниз преимущественно по той же стороне мозгового ствола (ипсилатерально).

46.1.4. Барорецепторные рефлексы

При резком изменении артериального давления возникает рефлекторная реакция, вызывающая противоположное изменение частоты сердечных сокращений (рис. 46.6). Барорецепторы, отвечающие за эти рефлексы, расположены в дуге аорты и каротидных зонах (см. гл. 50). Обратно пропорциональное соотношение частоты сердечных сокращений и артериального давления наиболее ярко выражено, как правило, при средних значениях артериального давления. Во время хронических экспериментов, проводимых на находящихся в сознании и постоянно подключенных к измерительной аппаратуре обезьянах (см. рис. 46.6), этот диапазон варьировался между 70 до 160 мм рт. ст. При более низких значениях давления частота сердечных сокращений достигает устойчивого высокого значения; при более высоких значениях давления частота сердечных сокращений достигает постоянного низкого уровня.

Влияние изменений давления в каротидных синусах на активность сердечных нервных волокон вегетативной нервной системы у анестезированной собаки представлено на рис. 46.7. Этот эксперимент показывает, что при средних значениях артериального давления (от 100 до 180 мм рт. ст.) изменение частоты сердечных сокращений вызывает ответные изменения активности симпатической нервной системы и блуждающих нервов. При более низком артериальном давлении частота сердечных сокращений увеличивается в условиях усиленного влияния симпатической нервной системы и фактического отсутствия влияния блуждающего нерва. Напротив, при значениях кровяного давления выше среднего частота сердечных сокращений уменьшается в условиях усиленного влияния блуждающего нерва и низкой активности симпатической нервной системы.

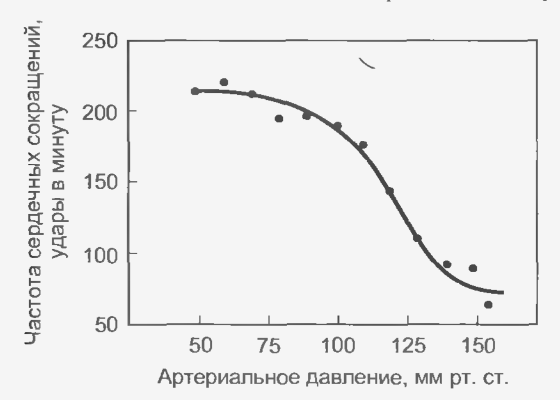


Рис. 46.6. Частота сердечных сокращений как функция среднего артериального давления у группы из пяти подопытных бодрствующих обезьян, находящихся в хроническом экперименте. В контроле среднее артериальное давление было равно 114 мм рт. ст. Оно было поднято выше контрольного значения с помощью введения фенилэфрина (phenylephrine) и снижено ниже контрольного значения с помощью введения нитропруссида (nitroprusside) (с изменениями из Cornish K. G., Barazanji M.W., Yong T., Gilmore J. P.: *Am. J. Physiol.* 257:R595, 1989)

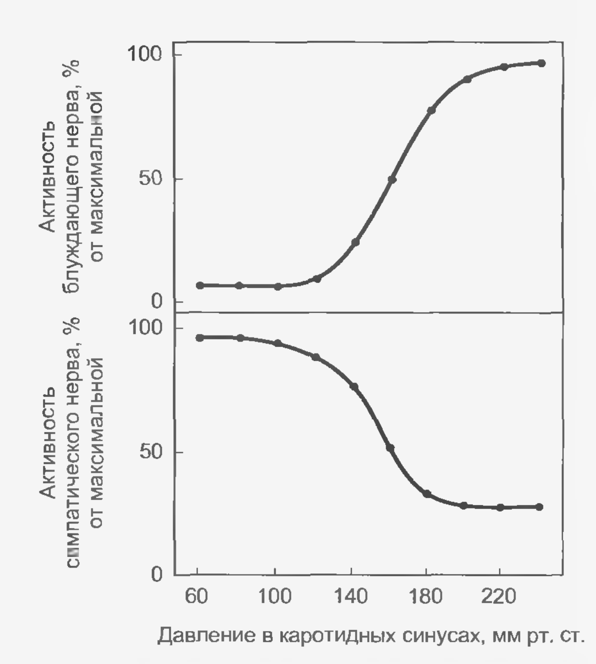


Рис. 46.7. Влияние изменений давления в изолированных каротидных синусах на активность сердечных нервных волокон блуждающего и симпатического нервов собаки, находящейся под анестезией (с изменениями из Kollai M., Koizumi K.: *Pflugers Arch. Ges. Physiol.* 413:365, 1989)

46.1.5. Рефлекс Бейнбриджа, рецепторы предсердий и предсердный натрийуретический пептид

В 1915 г. Ф. А. Бейнбридж сделал сообщение, что введение собакам крови или солевого раствора увеличивает у них частоту сердечных сокращений. Казалось, это увеличение частоты сердечных сокращений не было связано с артериальным давлением -- частота возрастала независимо от того, поднималось артериальное давление или нет. Однако Ф. А. Бейнбридж также заметил, что частота сердечных сокращений возрастала, когда центральное венозное давление поднималось до уровня, достаточного для растяжения правого сердца. Этот эффект исчезал после двусторонней перерезки блуждающего нерва.

Многочисленные исследователи подтвердили наблюдения Ф. А. Бейнбриджа и сделали дополнительное открытие, что величина и направленность ответной реакции зависят от исходного значения частоты сердечных сокращений. При низкой частоте внутривенные вливания обычно вызывают ускорение сердечных сокращений. Однако при более высоких значениях частоты сердечных сокращений вливания обычно замедляют сердечные сокращения. Что является причиной таких разных реакций? Увеличение объема крови не только вызывает так называемый **рефлекс Бейнбриджа**, но и стимулирует другие рефлексы (особенно барорецепторные). Эти другие рефлексы вызывают обратное изменение частоты сердечных сокращений. Поэтому изменение частоты сердечных сокращений, вызванное изменением объема крови, является результатом антагонистического влияния этих рефлексов (рис. 46.8).

Антагонистическое влияние рефлекса Бейнбриджа и барорецепторных рефлексов можно проследить в процессе эксперимента, представленного на рис. 46.9. У группы подопытных собак увеличение объема крови без анестезии пропорционально увеличивает частоту сердечных сокращений и сердечный выброс. Следовательно, систолический объем остается фактически постоянным. Напротив, уменьшение объема крови уменьшает сердечный выброс, но увеличивает частоту сердечных сокращений. Несомненно, что когда объем крови увеличивается, влияние рефлекса Бейнбриджа преобладает над влиянием барорецепторных рефлексов, а при уменьшении объема крови влияние барорецепторных рефлексов преобладает над влиянием рефлекса Бейнбриджа.

В обоих предсердиях есть рецепторы, реагирующие на изменения объема крови и, таким образом, влияющие на частоту сердечных сокращений. Они расположены в основном в местах впадения вен в предсердия: в правом предсердии – в местах впадения полых вен, а в левом предсердии – в местах впадения легочных вен. Растяжение рецепторов предсердий вызывает возникновение афферентных импульсов в блуждающих нервах. Эфферентные же импульсы передаются по нервным волокнам обоих отделов вегетативной нервной системы в SA-узел. Ответная реакция сердца на эти изменения активности вегетативной нервной системы чрезвычайно избирательна. Даже при сильном рефлекторном ускорении частоты сердечных сокращений изменение сократимости желудочков незначительно. Кроме того, вызванное симпатической нервной системой увеличение частоты сердечных сокращений не сопровождается увеличением влияния симпатической нервной системы на периферические артериолы.

Стимуляция рецепторов предсердий не только увеличивает частоту сердечных сокращений, но и вызывает увеличение мочеобразования. Причина такого диуреза частично может заключаться в уменьшении влияния нервных волокон симпатической нервной системы на почки. Но главным механизмом здесь является рефлекторное угнетение секреции **вазопрессина** (антидиуретического гормона) задней долей гипофиза.

Также растяжение стенок предсердий высвобождает **предсердный натрийуретический пептид** (ANP) из тканей предсердий. Он оказывает мощное диуретическое и натрийуретическое воздействие на почки, а также влияет на сопротивление и емкость кровеносных сосудов как вазодилатор. Таким образом, ANP играет

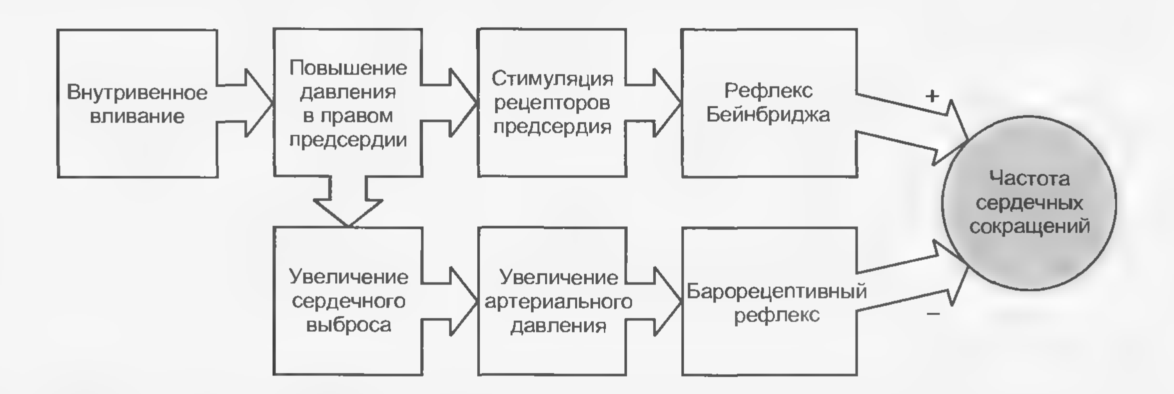


Рис. 46.8. Внутривенные вливания крови или растворов электролитов вызывают увеличение частоты сердечных сокращений с помощью рефлекса Бейнбриджа и уменьшение частоты сердечных сокращений благодаря барорецептивным рефлексам. Фактическое изменение частоты сердечных сокращений, вызванное внутривенным вливанием крови или растворов электролитов, является результатом двух этих противоположных влияний

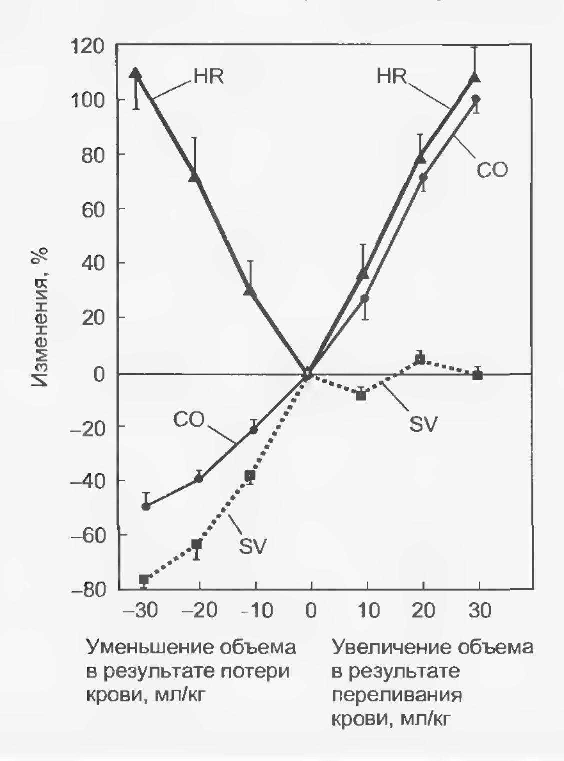


Рис. 46.9. Влияние переливания крови и потери крови на сердечный выброс (CO), частоту сердечных сокращений (HR) и систолический объем (SV) у собак без анестезии (из Vatner S. F., Boettcher D. H.: *Circ. Res.* 42:557, 1978 с разрешения American Heart Association)

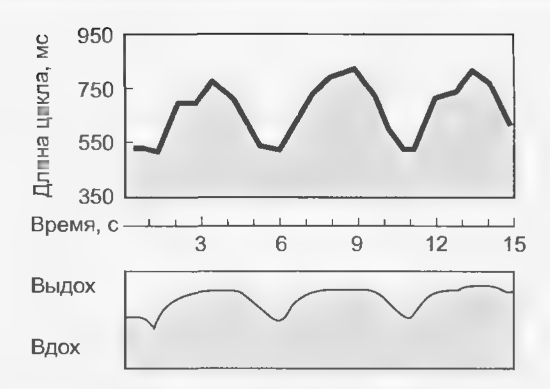


Рис. 46.10. Дыхательная синусная аритмия у собаки, находящейся в состоянии покоя без анестезии. Обратите внимание, что длина сердечного цикла увеличивается во время выдоха и уменьшается во время вдоха (с изменениями из Warner M.R., de Tarnowsky J.M., Whitson C.C., Loeb J.M.: *Am. J. Physiol.* 251:H1134, 1986)

важную роль в регулировании объема крови и кровяного давления.

При **застойной сердечной недостаточности** NaCl и вода задерживаются в организме, главным образом, вследствие повышенной секреции альдостерона корой надпочечников, вызванной стимуляцией ренин-ангиотензиновой системы. Уровень ANP в плазме также повышен. Увеличивая выделение NaCl и воды почками, этот пептид постепенно уменьшает задержку жидкости и связанное с этим повышенное центральное венозное давление и сердечную преднагрузку.

46.1.6. Дыхательная синусная аритмия

Ритмические отклонения в частоте сердечных сокращений, происходящие во время дыхания, обнаруживаются у многих людей; особенно ярко они выражены у детей. Как правило, частота сердечных сокращений увеличивается во время вдоха и уменьшается во время выдоха (рис. 46.10).

Записи, зарегистрированные с нервных волокон вегетативной нервной системы, показывают, что активность нервных волокон симпатической нервной системы возрастает во время вдоха, тогда как активность нервных волокон блуждающего нерва увеличивается во время выдоха (рис. 46.11). Как уже было отмечено, реакция изменения частоты сердечных сокращений после прекращения стимуляции блуждающего нерва угасает очень быстро, так как ацетилхолин, освобождаемый из окончаний блуждающих нервов, быстро разрушается холинэстеразой. Именно за счет короткого латентного периода частота сердечных сокращений может ритмично изменяться при дыхании. Напротив, норадреналин, который периодически освобождается окончаниями нервных волокон симпатической нервной системы, удаляется очень медленно. Поэтому периодические изменения активности симпатической нервной системы не вызывают заметных осцилляторных изменений частоты сердечных сокращений. Следовательно, **дыхательная синусная аритмия** вызывается почти исключительно изменениями активности блуждающего нерва. На практике она увеличивается при повышении тонуса блуждающего нерва.

Возникновению сердечной аритмии способствуют рефлекторные влияния ЦНС (рис. 46.12). Рецепторы растяжения в легких стимулируются во время вдоха; это действие может вызвать рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений. Афферентные и эфферентные нервные волокна этого рефлекса находятся в блуждающих нервах. Внутригрудное давление также понижа-

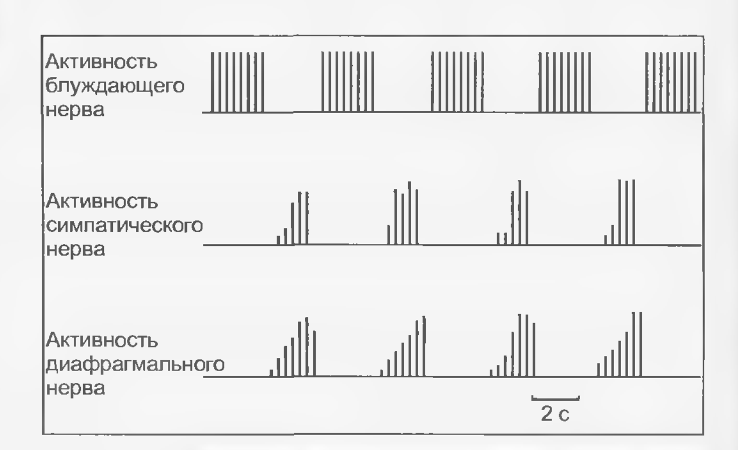


Рис. 46.11. Изменение активности эфферентных нервов сердца при флуктуациях дыхания у анестезированных собак. Заметьте, что активность симпатического нерва синхронна с разрядами диафрагмального нерва (которые вызывают сокращения диафрагмы), тогда как блуждающий нерв активен в промежутках между разрядами диафрагмального нерва (из Kollai M., Koizumi K.: *J. Auton. Nerv. Syst.* 1:33, 1979)



Рис. 46.12. Дыхательная синусная аритмия, вызванная прямым взаимодействием между дыхательным и сердечным центрами продолговатого мозга, а также рефлексами с рецепторов растяжения легких, рецепторов растяжения правого предсердия (рефлекс Бейнбриджа) и барорецепторов каротидных синусов и дуги аорты

ется во время вдоха, и, таким образом, венозный возврат к правому сердцу увеличивается (см. гл. 51). Последующее растяжение правого предсердия вызывает рефлекс Бейнбриджа (см. рис. 46.12). После задержки, необходимой для того, чтобы увеличившийся венозный возврат достиг левого сердца, выброс из левого желудочка увеличивается, что вызывает повышение артериального давления. Этот подъем кровяного давления, в свою очередь, вызывает уменьшение частоты сердечных сокращений с помощью барорецепторных рефлексов (см. рис. 46.12).

Центральная нервная система также участвует в развитии сердечной аритмии, вызванной дыханием. Дыхательный центр в продолговатом мозге оказывает непосредственное влияние на центры вегетативной нервной системы, регулирующие работу сердца (см. рис. 46.12). Во время экспериментов с шунтированием сердца и легких, проведенных на животных, грудная клетка была открыта, легкие оставались спавшимися, венозный возврат проходил через насос-оксигенатор, а артериальное давление поддерживалось на постоянном уровне. При таких экспериментах ритмические движения грудной клетки свидетельствуют об активности дыхательных центров мозга. Эти движения часто сопровождаются ритмическими изменениями частоты сердечных сокращений в зависимости от частоты дыхания. Можно почти определенно утверждать, что дыхательная сердечная аритмия вызывается непосредственным взаимодействием дыхательного и сердечного центров продолговатого мозга.

46.1.7. Хеморецепторные рефлексы

Реакция сердца на стимуляцию периферических хеморецепторов заслуживает отдельного внимания, так как показывает комплексное взаимодействие, которое происходит, когда один и тот же стимул одновременно вызывает возбуждение и сердечной, и дыхательной систем. У интактных животных стимуляция каротидных хеморецепторов прогрессивно повышает степень вентиляции и глубину дыхания, но частоту сердечных сокращений она обычно изменяет незначительно. Уровень вентиляции легких при ответной реакции определяет, увеличится или уменьшится частота сердечных сокращений в результате стимуляции каротидных хеморецепторов, как показано на рис. 46.13. При слабой стимуляции дыхательной системы частота сердечных сокращений уменьшается

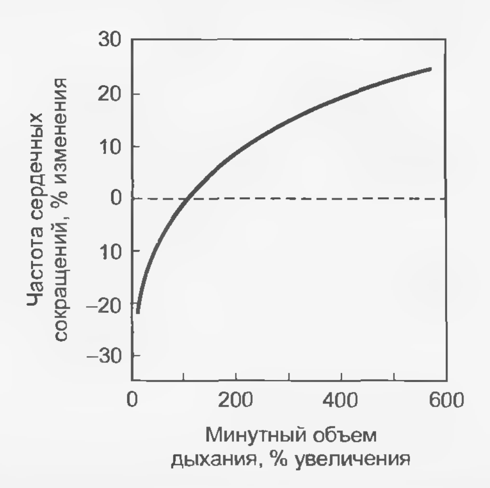


Рис. 46.13. Взаимосвязь между изменениями частоты сердечных сокращений и минутного объема дыхания во время стимуляции каротидных хеморецепторов на примере самостоятельно дышащих кошек и собак. При относительно слабой стимуляции дыхания частота сердечных сокращений обычно снижена; когда она более выражена, частота сердечных сокращений обычно увеличена (с изменениями из Daly MdeB., Scott M. J.: *J. Physiol.* 144:148, 1958)

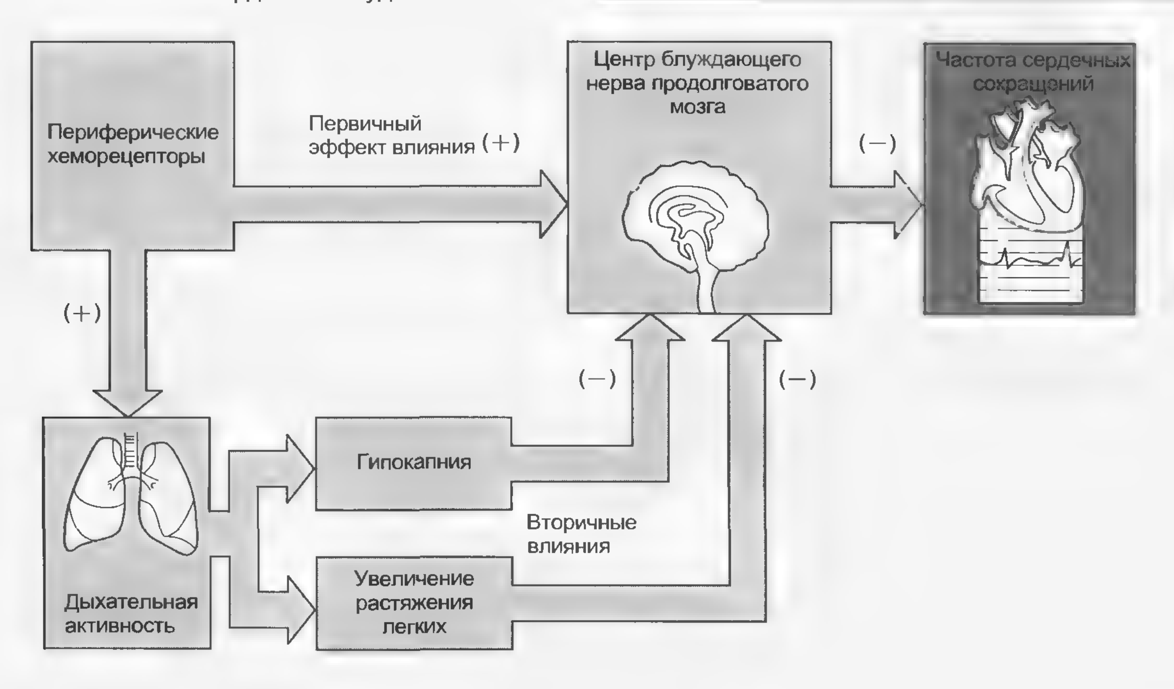


Рис. 46.14. Основной результат влияния стимуляции периферических хеморецепторов на частоту сердечных сокращений заключается в возбуждении центра блуждающего нерва в продолговатом мозге и, таким образом, уменьшении частоты сердечных сокращений. Стимуляция периферических хеморецепторов также вызывает возбуждение дыхательного центра продолговатого мозга. Возбуждение дыхательного центра продолговатого мозга вызывает гипокапнию и увеличивает наполнение легких; обе эти ответные реакции оказывают вторичное угнетающее влияние на центр блуждающего нерва в продолговатом мозге. Таким образом, эти вторичные влияния ослабляют первичный рефлекторный ответ при стимуляции периферических хеморецепторов на частоту сердечных сокращений

умеренно; при более выраженной стимуляции частота сердечных сокращений незначительно увеличивается. Если ответная реакция легких на стимуляцию хеморецепторов блокирована, то частота сердечных сокращений может значительно увеличиться, как описано ниже.

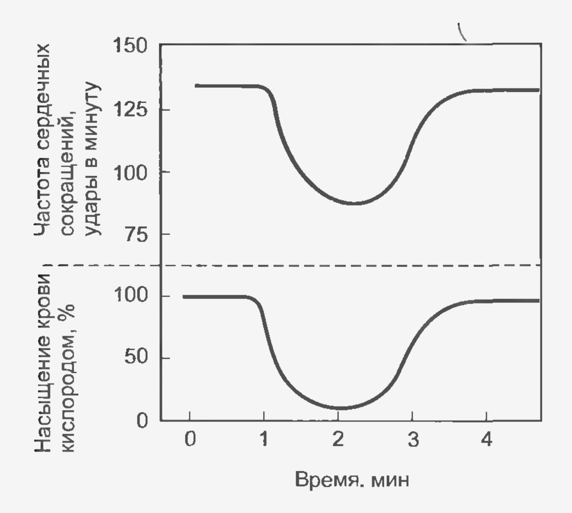


Рис. 46.15. Изменения частоты сердечных сокращений во время стимуляции каротидных хеморецепторов собаки, находящейся под анестезией и полностью на искусственном кровообращении. Легкие остаются спавшимися, и газообмен, обычно осуществляемый ими, выполняется с помощью искусственного оксигенатора. Нижняя кривая представляет насыщение кислородом крови, проходящей через каротидные хеморецепторы. Кровь, проходящая через остальные ткани животного, включая миокард, насыщалась кислородом в полной мере на протяжении всего эксперимента (с изменениями из Levy M.N., DeGeest H., Zieske H.: *Circ. Res.* 18:67, 1996 с разрешения American Heart Association)

Ответная реакция сердца на стимуляцию периферических хеморецепторов является результатом действия первичных и вторичных рефлекторных механизмов (рис. 46.14). Основное воздействие, которое оказывает стимуляция первичных рефлекторных механизмов, — это возбуждение центра блуждающего нерва в продолговатом мозге и, таким образом, снижение частоты сердечных сокращений. Вторичные рефлексы запускаются дыхательной системой. Стимуляция дыхательной системы в результате раздражения артериальных хеморецепторов вызывает угнетение центра блуждающего нерва в продолговатом мозге. Степень угнетающего влияния зависит от степени стимуляции дыхания: небольшое увеличение дыхания оказывает слабое угнетающее влияние, тогда как большее увеличение дыхания угнетает активность вагусного центра более сильно.

Пример угнетающего влияния первичных рефлекторных механизмов показан на рис. 46.15. Во время данного эксперимента, проведенного на собаке, находящейся под анестезией, легкие оставались полностью спавшимися, и насыщение крови кислородом производилось с помощью искусственного оксигенатора. При стимуляции каротидных хеморецепторов развивались сильная брадикардия и, в некоторой степени, атриовентрикулярная блокада. Этим явлениям способствуют, прежде всего, влияния эфферентных волокон блуждающего нерва.

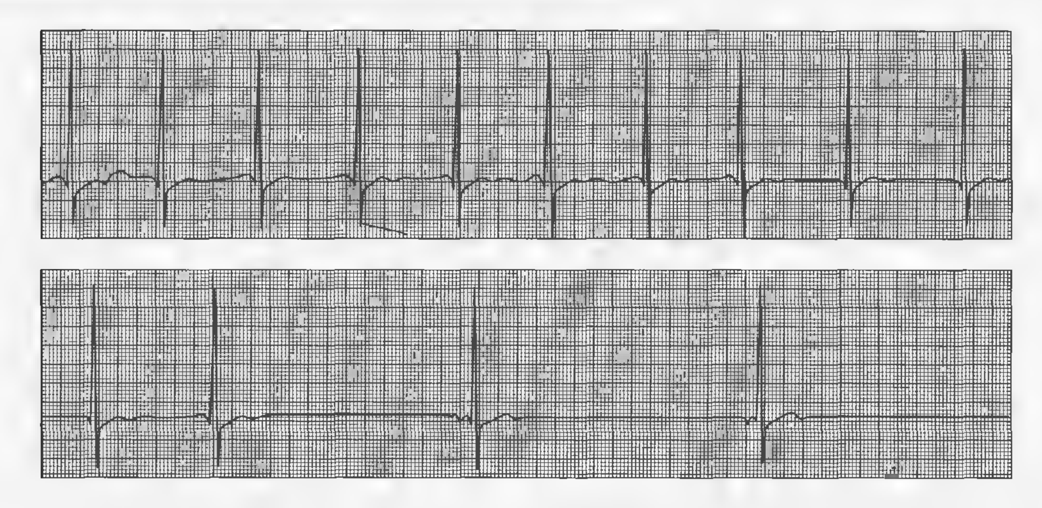


Рис. 46.16. Электрокардиограмма 30-летнего мужчины, одного из четырех близнецов, который не мог дышать самостоятельно и которому потребовалась интубация через трахею и искусственное дыхание. Нижний отрезок электрокардиограммы, представленной на рисунке, является продолжением верхнего отрезка (с изменениями из Berk J.L., Levy M.N. *Eur. Surg. Res.* 9:75, 1977)

Аналогичное угнетающее влияние первичных рефлекторных механизмов имеет место также и у людей. На рис. 46.16 представлена электрокардиограмма, снятая у **одного из четырех близнецов**, который не мог дышать самостоятельно и был интубирован через трахею и подключен к аппарату искусственного дыхания. При отсоединении трахеальной трубки на короткое время для медицинской процедуры (приблизительно в момент времени, соответствующий верхнему штриху на рисунке) у пациента быстро развилась сильная брадикардия. Непосредственно перед отсоединением трубки частота сердечных сокращений у пациента достигала 65 ударов в минуту. Менее чем за 10 с после прекращения искусственного дыхания она упала до 20 ударов в минуту. Брадикардия могла быть предотвращена путем блокирования влияния эфферентных волокон блуждающего нерва с помощью применения атропина, ее начало могло быть значительно отдалено с помощью гипервентиляции легких пациента перед отсоединением трахеальной трубки.

Гипервентиляция легких, которую обычно вызывает стимуляция каротидных хеморецепторов, вторично оказывает влияние на частоту сердечных сокращений с помощью рефлекторных механизмов, вызывая более выраженное рефлекторное увеличение объема легких и продуцируя гипокапнию (см. рис. 46.14). Оба эти эффекта вызывают угнетение влияния первичных рефлекторных механизмов при ответной реакции сердца на стимуляцию хеморецепторов и, таким образом, увеличивают частоту сердечных сокращений. Таким образом, когда легочная гипервентиляция не была предотвращена, влияния первичных и вторичных механизмов нейтрализуют друг друга и стимуляция каротидных хеморецепторов мало влияет на частоту сердечных сокращений (см. рис. 46.13).

46.1.8. Рефлексы с рецепторов желудочков сердца

Чувствительные рецепторы, расположенные возле поверхности эндокарда стенок желудочков, вызывают рефлекторные влияния, схожие с влияниями артериальных барорецепторов. Возбуждение эндокардиальных рецепторов уменьшает частоту сердечных сокращений и уровень периферического сопротивления. Другие чувствительные рецепторы найдены в эпикардиальной области желудочков. Известно, что возбуждение этих рецепторов происходит с помощью различных механических и химических стимулов, однако их точные физиологические функции неясны.

Полагают, что за возникновение **вазовагального обморока**, который представляет собой помутнение или кратковременную потерю сознания вследствие физиологического или ортостатического стресса, ответственны рецепторы желудочков. Считается, что на вентрикулярные рецепторы влияет уменьшенное наполнение желудочков в сочетании с их сильным сокращением. У спокойно стоящего человека наполнение желудочков снижается, так как кровь скапливается в венах брюшной полости и нижних конечностей, как объяснено в гл. 51. Следовательно, уменьшение сердечного выброса и артериального давления приводит к увеличению активности симпатической нервной системы через барорецепторные рефлексы (см. рис. 46.7). Увеличение влияния симпатической нервной системы на сердце вызывает сильное сокращение желудочков и, таким образом, стимулирует рецепторы желудочков.

Принято считать, что возбуждение рецепторов желудочков вызывает изменения в деятельности вегетативной нервной системы, которые и вызывают вазовагальный обморок — сильную брадикардию, обусловленную влиянием центра блуждающего не-

рва, в сочетании с общим расширением артериол, вызванным снижением активности симпатической нервной системы.

46.2. РЕГУЛЯЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

46.2.1. Собственная (внутрисердечная) регуляция деятельности миокарда

Точно так же, как сердце может начать спонтанно сокращаться при отсутствии всяких регуляторных влияний: гормональных или осуществляемых нервной системой, так же и миокард может приспосабливаться к изменениям в гемодинамике с помощью собственных внутрисердечных механизмов. Эксперименты, проводимые на денервированных сердцах, показывают, что этот орган замечательно адаптируется при стрессе. Например, жизненные функции у борзых породы грейхаунд с полностью денервированными сердцами оставались почти в таком же хорошем состоянии, как и у собак с ненарушенной иннервацией сердца. Обнаружилось, что после полной денервации максимальная скорость биения сердца снижается лишь на 5 %. У подопытных собак трех- или четырехкратное увеличение сердечного выброса во время бега достигалось, главным образом, за счет увеличения систолического объема. У здоровых собак увеличение сердечного выброса при физической нагрузке сопровождается пропорциональным увеличением частоты сердечных сокращений; изменения систолического объема незначительны (см. гл. 53). Маловероятно, чтобы адаптация сердечной деятельности у животных с денервированным сердцем происходила бы исключительно за счет внутренних механизмов сердечной мышцы; несомненно, этому процессу способствуют катехоламины, находящиеся в кровеносном русле. Если грейхаундам с денервированными сердцами вводить препараты-антагонисты β-адренорецепторов, их способность к быстрому бегу серьезно нарушается.

Сердце подвергается частичной или полной денервации при различных клинических ситуациях: 1) при трансплантации, когда трансплантируемое сердце полностью лишается связей с ЦНС, хотя внутренние постганглионарные нервные волокна парасимпатической нервной системы продолжают функционировать; 2) когда атропин блокирует влияние блуждающего нерва на сердце, а пропанолол блокирует влияние β-адренергических рецепторов симпатической нервной системы; 3) когда некоторые лекарственные препараты, такие как резерпин (reserpine), истощают запас норадреналина в сердечной мышце и, таким образом, ограничивают или полностью устраняют регуляцию сердечной деятельности симпатической нервной системой; 4) при хронической застойной сердечной недостаточности, когда запасы норадреналина в сердечной мышце часто значительно снижены и, таким образом, ослаблено всякое влияние симпатической нервной системы на сердечную деятельность.

Два основных внутрисердечных механизма: **механизм Франка — Старлинга** и **регуляция, осуществляемая с помощью изменения интервала между сердечными сокращениями** (ритмо-инотропная зависимость) — дают миокарду возможность приспосабливаться к гемодинамическим изменениям. Механизм Франка – Старлинга, называемый также **закон сердца Старлинга**, упоминается здесь в связи с изменением длины мышечных волокон миокарда в состоянии покоя. Физиологическая основа этого механизма объяснена в гл. 45. Регуляция с помощью изменений интервала между сердечными сокращениями упоминается здесь в связи с изменением частоты сердечных сокращений. Физиологическая основа этого механизма объяснена в гл. 44. Как эти два механизма позволяют сердцу приспосабливаться к изменениям гемодинамических условий, объясняется ниже.

Механизм Франка—Старлинга

Примерно сто лет назад О. Франк и Э. Старлинг, немецкий и английский физиологи, независимо друг от друга изучали реакцию изолированного сердца на изменения преднагрузки и постнагрузки (см. гл. 45). Когда давление наполнения желудочков (преднагрузка) увеличивалось (например, когда резервуар крови, соединенный с правым предсердием, поднимали выше), объем желудочка вначале прогрессивно увеличивался. Однако после нескольких сокращений желудочки достигали постоянного большего объема. При нормальном физиологическом состоянии объем крови, вытолкнутой из желудочков (систолический объем), возрастал при каждой систоле, чтобы соответствовать большему количеству крови при венозном возврате, поступающем в правое предсердие при каждом сердечном сокращении. Увеличенный объем желудочков некоторым образом способствовал их сокращению и давал возможность желудочкам прокачивать больший систолический объем, чем достигалось равновесие и точное соответствие между сердечным выбросом и возросшим венозным возвратом. Другие исследователи впоследствии заметили, что увеличение объема желудочков связано с увеличением длины каждой мышечной клетки сердца, образующей камеры желудочков. На основании этого наблюдения исследователи сделали вывод, что увеличение длины волокон влияет на работу сердца за счет изменения количества взаимодействующих перекрещивающихся соединений миофиламентов. Однако более поздние исследования указывают, что основной механизм, с помощью которого осуществляется влияние на сердечную деятельность, заключается в изменении чувствительности сердечных миофиламентов к кальцию в связи с растяжением миокарда желудочков (см. гл. 45). Все же существует оптимальная длина мышечных волокон. Чрезмерно высокие значения наполняющего давления, когда мышечные волокна миокарда растягиваются слишком сильно, скорее

понижают, чем увеличивают насосную мощность желудочков.

Э. Старлинг также показал, что препараты изолированного сердца способны приспосабливаться к изменениям силы, противодействующей выбросу крови из желудочков во время систолы. При сокращении левого желудочка выброс крови в аорту не производится, пока желудочек не разовьет давление, которое будет выше давления в аорте (см. гл. 45). Давление в аорте во время желудочкого выброса в основном и составляет постнагрузку левого желудочка. В экспериментах, проведенных Э. Старлингом, артериальное давление контролировалось с помощью гидравлического устройства, находившегося в трубке, которая соединяла восходящую часть аорты с резервуаром крови, соединенным с правым предсердием. Постоянный объем венозного возврата в правое предсердие поддерживался на постоянном уровне путем поддержания гидростатического уровня крови в резервуаре. Когда Э. Старлинг повышал артериальное давление до нового постоянного уровня, левый желудочек сначала реагировал на увеличившуюся постнагрузку уменьшением систолического объема. Так как поддерживался постоянный объем венозного возврата, то уменьшение систолического объема сопровождалось увеличением диастолического объема желудочка и удлинением мышечных волокон миокарда. Это изменение конечно-диастолической длины волокон в результате давало возможность желудочку прокачивать нормальный систолический объем при большем периферическом сопротивлении. Хотя изменение количества циклических поперечных связей (cross-bridges) между толстыми и тонкими филаментами, возможно, способствует адаптации сердечной мышцы к изменившимся условиям, основным фактором здесь является изменение чувствительности сократительных белков к кальцию, вызванное растяжением миокарда.

Изменение объема желудочков также помогает в адаптации сердца к изменениям частоты сердечных сокращений. При брадикардии, например, увеличенная продолжительность диастолы дает возможность для большего наполнения желудочков. Последующее увеличение длины волокон миокарда увеличивает систолический объем. Поэтому уменьшение частоты сердечных сокращений может быть полностью компенсировано увеличением систолического объема, вследствие чего сердечный выброс остается постоянным (см. рис. 51.16).

Для скомпенсированной работы сердца необходимо расширение желудочков, поэтому важно рассмотреть, как их увеличение в размерах влияет на создание давления внутри них. Если увеличивается размер желудочка, то сила, необходимая каждой мышечной клетке для производства определенного систолического давления внутри желудочка, должна быть значительно больше, чем сила, развиваемая мышечными клетками желудочка нормального размера. Закон Лапласа, определяющий соотношение между натяжением стенок и давлением внутри полости для желудочков сердца напоминает подобное соотношение для цилиндрических трубок (см. гл. 49), когда при постоянном внутреннем давлении натяжение стенок напрямую зависит от радиуса трубки. Как следствие, расширенному сердцу требуется больше энергии для выполнения определенной дополнительной работы, чем сердцу нормального размера. Следовательно, при вычислении постнагрузки, которая приходится на сокращающиеся волокна миокарда в стенках желудочков, их размеры должны учитываться наряду с внутрижелудочковым (и аортальным) давлением.

Относительно жесткий перикард, окружающий сердце, определяет соотношение давления и объема при их высоких значениях. Перикард ограничивает объем сердца даже в нормальных условиях, когда индивидуум находится в состоянии покоя и частота сердечных сокращений низкая. У пациентов с хронической **застойной сердечной недостаточностью** расширение и гипертрофия сердца могут значительно растянуть перикард. У них ограничение наполнения сердца за счет перикарда происходит при таких значениях давления и объема, которые полностью отличаются от аналогичных показателей у здоровых людей (рис. 46.17).

Главной проблемой при оценке роли механизма Франка – Старлинга у здоровых животных и людей является трудность измерения конечно-диастолического объема и длины мышечных волокон миокарда в конце диастолы. Действие механизма Франка – Старлинга у здоровых индивидуумов представлено графически, когда по ординате наносятся некоторые показатели деятельности желудочков сердца, а по абсциссе – некоторые показатели конечно-диастолического объема желудочков или конечно-диастолическая длина их мышц. Чаще всего используются такие показатели деятельности желудочков, как сердечный выброс, систолический объем и работа, производимая желудочком при выполнении систолического выброса; эта работа является произведением систолического объема и сред-



Рис. 46.17. Соотношение давления и объема в перикарде у здоровой собаки и собаки с экспериментально вызванной хронической гипертрофией сердца (с изменениями из Freeman G. L., Le Winter M. M.: *Circ. Res.* 54:294, 1984 с разрешения American Heart Association)

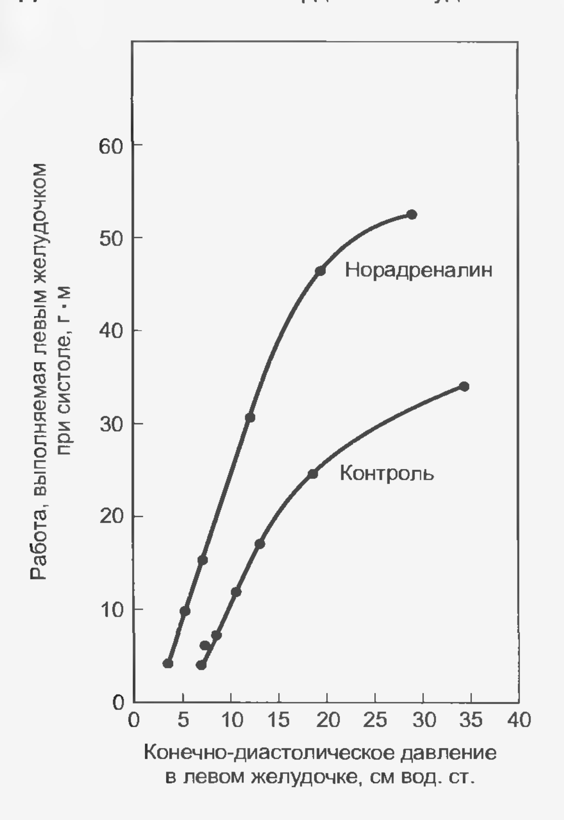


Рис. 46.18. Постоянное введение норадреналина в организм собаки вызывает сдвиг кривой желудочковой функции влево. Этот сдвиг означает увеличение сократительной способности желудочков (из Sarnoff S.J. et al: *Circ. Res.* 8:1108, 1960 с разрешения American Heart Association)

него артериального давления. В качестве показателя конечно-диастолического объема желудочков и конечно-диастолической длины их мышечных волокон взяты конечно-диастолическое давление в желудочках и среднее давление в предсердиях.

При использовании этих показателей действие механизма Франка — Старлинга лучше прослеживается на примере сразу нескольких так называемых **кривых желудочковой функции**, чем на примере одной кривой. Для построения кривой вентрикулярной функции объем крови изменяют до нескольких заданных величин, причем работа, выполняемая сердцем при систолическом выбросе, и конечно-диастолическое давление в желудочках измеряются для каждого объема крови. Аналогичные измерения затем выполняются во время намеренного экспериментального вмешательства. Рассмотрим кривую желудочковой функции у подопытной собаки, находящейся под анестезией, полученную при введении норадреналина (она расположена выше и левее кривой нормальной желудочковой функции (рис. 46.18)). Очевидно, что при определенном уровне конечно-диастолического давления (показатель преднагрузки) в левом желудочке при введении норадреналина левый желудочек выполняет больше работы, чем при контрольных условиях. В этом эксперименте изменение артериального давления (показатель постнагрузки) относительно мало. Следовательно, сдвиг кривой желудочковой функции влево обычно показывает улучшение **сократительной способности желудочков**, что означает изменение деятельности желудочков, не зависящее ни от преднагрузки, ни от постнагрузки (см. гл. 45). Сдвиг кривой желудочковой функции влево обычно означает увеличение сократительной способности, тогда как сдвиг вправо — ухудшение сократимости и последующую тенденцию к **сердечной недостаточности**.

Механизм Франка — Старлинга является идеальным средством для поддержания соответствия сердечного выброса венозному возврату. Любой внезапный слишком большой выброс из одного желудочка вызывает в скором времени увеличение венозного возврата к другому желудочку. Последующее увеличение длины мышечных клеток в диастолу увеличивает выброс из второго желудочка для соответствия выбросу, сделанному первым желудочком. Так, механизм Франка - Старлинга позволяет поддерживать точное равновесие между выбросами из желудочков. Так как два последовательно расположенных желудочка являются частью замкнутой цепи, то любое, пусть маленькое, но продолжительное нарушение равновесия между выбросами из обоих желудочков имело бы катастрофические последствия.

Кривые, выражающие соотношение сердечного выброса и среднего давления в предсердиях у правого и левого желудочков, не совпадают друг с другом: кривая для левого желудочка обычно проходит ниже кривой для правого (рис. 46.19). При одинаковом давлении в правом и левом предсердиях (точки *A* и *B*) выброс из правого желудочка будет превышать выброс из левого. Следовательно, венозный возврат к левому желудочку (функция выброса из правого желудочка) будет превышать выброс из левого желудочка и объем и давление левого желудочка во время диастолы будут уве-

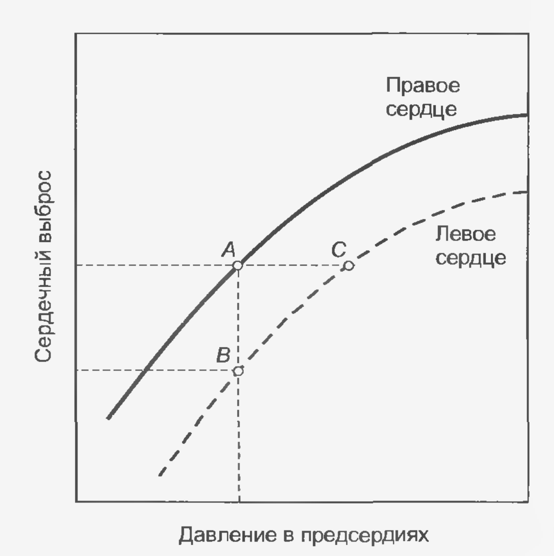


Рис. 46.19. Соотношение между выбросами правого и левого желудочков и средним давлением в правом и левом предсердиях соответственно. При любом заданном значении сердечного выброса среднее давление в левом предсердии (например, точка *C*) будет выше давления в правом предсердии (точка *A*)

личиваться. В соответствии с механизмом Франка Старлинга, выброс из левого желудочка поэтому увеличится (от *B* к *C*). Только когда выбросы из обоих желудочков будут одинаковы (точки *A* и *C*), будет достигнуто равновесие в системе. Однако при таких условиях давление в левом предсердии (*C*) будет превышать давление в правом (*A*), что является соотношением, которое существует в нормальных физиологических условиях.

То, что давление в левом предсердии больше давления в правом, является причиной следующего наблюдаемого явления: у людей с врожденными дефектами предсердной перегородки, когда оба предсердия сообщаются друг с другом через незаросшее овальное отверстие, сброс крови из одного предсердия в другое обычно направлен из левого предсердия в правое.

Ритмо-инотропная зависимость как механизм регуляции

Ритмо-инотропная зависимость — это зависимость силы сокращений от частоты сокращений. Работа миокарда также регулируется путем изменения частоты, при которой миокардиальные волокна сокращаются. Влияние изменений частоты сокращений на силу, развиваемую при изометрическом сокращении папиллярной мышцы кошки, показано на рис. 46.20. Сначала сокращение полоски сердечной мышцы вызывали стимуляцией один раз через каждые 20 с (рис. 46.20, *а*). Когда интервал между стимуляцией (а, следовательно, и сокращениями) внезапно сократили до 0,63 с, развиваемая сила прогрессивно возрастала на протяжении нескольких следующих сокращений. Когда установилось новое стабильное состояние, то новое значение силы более чем в пять раз превышало ее предыдущее значение, достигнутое при более редких сокращениях. Возврат к большему интервалу между сокращениями (20 с) произвел обратный эффект на развиваемую силу.

Эффект широкого диапазона интервалов между сокращениями на достигнутые постоянные значения развиваемой силы показан на рис. 46.20, *б*. При уменьшении интервала между сокращениями с 300 до 20 с развиваемая сила сокращений изменялась незначительно. При дальнейшем укорочении интервала до 0,5 с развиваемая сила сокращений резко возрастала. Дальнейшее уменьшение паузы между сокращениями до 0,2 с производило уже незначительный дополнительный эффект на развиваемую силу сокращений.

Прогрессирующее увеличение силы вначале, когда интервал между сокращениями резко уменьшается (например, с 20 до 0,63 с на рис. 46.20, *б*), вызвано постепенным увеличением концентрации внутриклеточного Ca^{2+}, которому способствуют два механизма: 1) увеличение числа деполяризаций в минуту; 2) увеличение входящего Ca^{2+}-тока за одну деполяризацию.

Действие первого механизма заключается в следующем. Ca^{2+} входит в клетку миокарда в период плато каждого потенциала действия (см. рис. 44.8). Когда интервал между сокращениями уменьшается, количество фаз плато в минуту возрастает. Хотя продолжительность каждого потенциала действия (и каждой фазы плато) уменьшается при укорочении интервала между сокращениями (см. рис. 44.17), суммарный эффект увеличения числа фаз плато в минуту на вход Ca^{2+} превалирует и его внутриклеточная концентрация увеличивается.

Второй механизм действует следующим образом. Когда интервал между сердечными сокращениями резко уменьшается, входящий Ca^{2+}-ток (I_{Ca}) прогрессивно увеличивается с каждым последующим сокращением до тех пор, пока не будет достигнут новый устойчивый максимум силы при новой длительности между стимулами, вызывающими сокращение. На рис. 46.21 показано, что в изолированной мышечной клетке желудочка, подвергнутой повторяющимся деполяризациям, вход Ca^{2+} в кардиомиоцит возрастал с каждым последующим

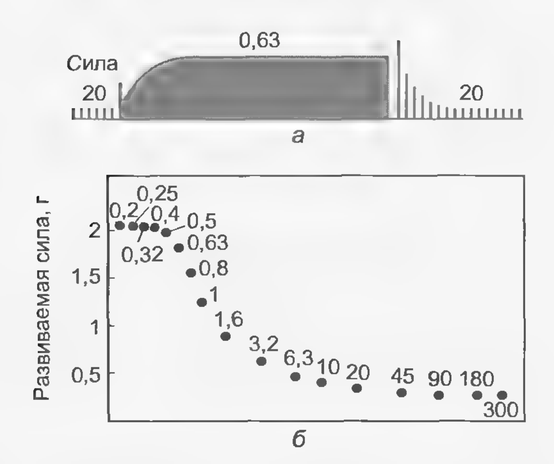


Рис. 46.20. (а) Изменения силы, развиваемой изолированной папиллярной мышцей кошки при изменении интервала между сокращениями с 20 до 0,63 с и затем обратно до 20 с. В *б* точки обозначают устойчивые значения силы, развиваемой той же папиллярной мышцей во время указанных интервалов между сокращениями (в секундах) (из Koch-Weser J., Blinks J.R.: *Pharmacol. Rev.* 15:601, 1963)

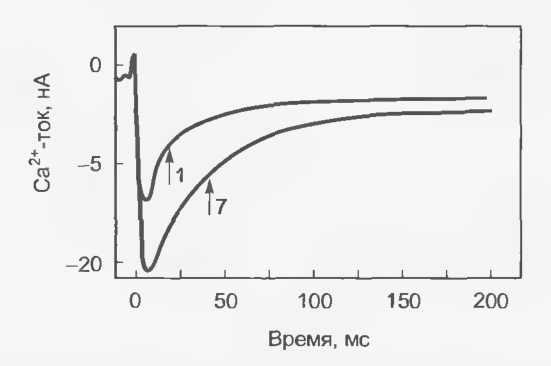


Рис. 46.21. Ток кальция, вызванный в кардиомиоците морской свинки во время первой и седьмой деполяризации в последовательной серии деполяризаций. Стрелками показано время инактивации. Заметьте, что во время седьмой деполяризации максимальный входящий Ca^{2+}-ток и время инактивации были больше соответствующих показателей во время первой (с изменениями из Lee K.S.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84:3941, 1987)

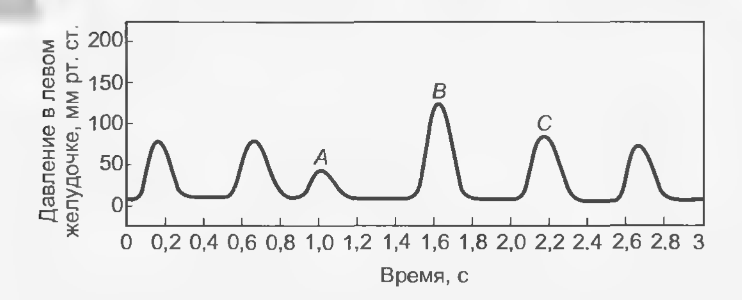


Рис. 46.22. На изоволюмическом препарате левого желудочка сердца собаки внеочередная систола желудочка (сокращение *A*) обычно слабая, тогда как постэкстрасистолическое сокращение (сокращение *B*) сильное. Увеличившаяся сократимость может уменьшаться на протяжении нескольких последующих сокращений (например, сокращение *C*) (из Levy M.N.: неопубликованная запись)

сокращением. Например, максимальный уровень I_{Ca} был значительно выше во время седьмой деполяризации, чем во время первой. Кроме того, ослабление этого тока (т.е. скорости его инактивации) во время седьмой деполяризации происходило значительно медленнее, чем во время первой. Обе эти характеристики I_{Ca} приведут к большему входу Ca^{2+} в кардиомиоцит во время седьмой деполяризации, чем при первой. Больший вход Ca^{2+}, естественно, увеличивает силу сокращений.

Кратковременное изменение интервалов между сокращениями также сильно влияет на силу сокращений. Когда левый желудочек сокращается раньше времени (рис. 46.22, сокращение *A*), такое внеочередное сокращение (экстрасистола) само по себе является слабым, тогда как сокращение *B* (следующее сокращение после экстрасистолы) после компенсаторной паузы очень сильное. При интактной сердечно-сосудистой системе эта реакция частично зависит от механизма Франка—Старлинга. Неадекватное наполнение желудочка непосредственно перед внеочередным сокращением частично является причиной его слабости. Следовательно, увеличенное наполнение, связанное с компенсаторной паузой, частично объясняет значительную силу постэкстрасистолического сокращения.

Хотя механизм Франка - Старлинга, несомненно, участвует в обыкновенной адаптации желудочков к внеочередному сокращению, это не единственный механизм, задействованный в этом процессе. На рис. 46.22 показана запись кривых внутрижелудочкого давления, зарегистрированных на препарате левого желудочка, объем которого поддерживался постоянным и у которого во время сердечного цикла не производились ни наполнение, ни выброс. Хотя объем левого желудочка оставался постоянным на протяжении всего наблюдения, внеочередное сокращение (*A*) было слабым, а постэкстрасистолическое (*B*) сильнее обычного. Это усиление служит примером **постэкстрасистолической потенциации** и может проявляться на протяжении одного и более последующих сокращений (например, в сокращении *C*).

Слабость внеочередного сокращения напрямую связана со степенью его преждевременности. Другими словами, чем раньше оно происходит, тем меньше его сократительная сила. Напротив, при увеличении интервала (**периода между нормальным сокращением и экстрасистолой**) между внеочередным сокращением и предшествовавшим сокращением сила сокращения приближается к нормальной. Кривая, которая показывает отношение силы внеочередного сокращения к интервалу между нормальным сокращением и экстрасистолой, называется **кривой механического восстановления**. На рис. 46.23 показана кривая восстановления, полученная с помощью изменения интервалов между нормальным сокращением и экстрасистолой в препарате изолированной сердечной мышцы желудочка морской свинки.

Восстановление нормальной силы сокращений, возможно, зависит от продолжительности цикла циркуляции внутриклеточного Ca^{2+} в миоцитах во время процесса сокращения—расслабления. Во время расслабления Ca^{2+}, отсоединяющийся от сократительных белков, поглощается саркоплазматическим ретикулумом для последующего высвобождения. Однако существует задержка продолжительностью от 500 до 800 мс, лишь по прошествии которой становится возможным высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в виде ответной реакции на следующую деполяризацию.

Возвращаясь к эксперименту, представленному на рис. 46.22, можно сказать, что внеочередное сокращение (*A*) само по себе было слабым, вероятно, в связи с тем, что в течение предыдущего было недостаточно времени, чтобы саркоплазматический ретикулум мог захватить такое количество Ca^{2+}, которое необходимо из него выбросить, чтобы внеочередное сокращение было полноценным (нормальным). Постэкстрасистолическое сокращение (*B*), напротив, было значительно сильнее нормального. Возможное объяснение увеличения силы сокращения *B* состоит в том, что относитель-

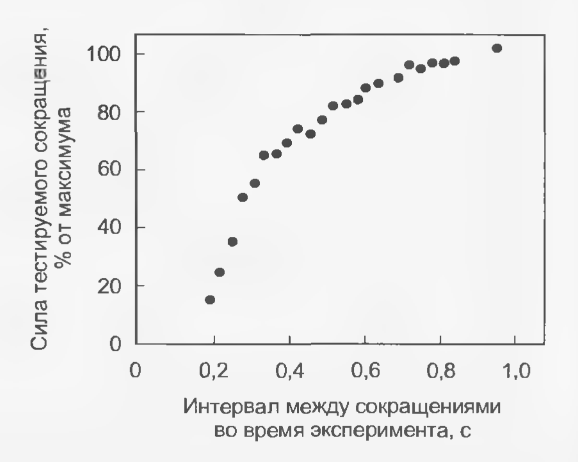


Рис. 46.23. Сила, развиваемая во время внеочередных сокращений препаратом изолированной мышцы желудочка сердца морской свинки. Стимуляция вызывала сокращение мышцы один раз в секунду. Периодически вызывались внеочередные сокращения мышцы. Шкала по оси абсцисс обозначает промежутки времени от очередного сокращения, вызванного стимуляцией, до внеочередного сокращения. По оси ординат даны отношение силы внеочередного сокращения к силе очередного сокращения, вызванного стимуляцией (с изменениями из Seed W.A., Walker J.M.: *Cardiovasc. Res.* 22:303, 1988)

но большое количество внутриклеточного Ca^{2+} было поглощено саркоплазматическим ретикулумом за время, прошедшее с момента окончания последнего регулярного (очередного) сокращения до начала постэкстрасистолического и высвобождение всего этого количества Ca^{2+} стало возможным во время сокращения *B*.

46.2.2. Внешняя (внесердечная) регуляция деятельности сердечной мышцы

Хотя полностью изолированное сердце может хорошо приспосабливаться к изменению преднагрузки и постнагрузки, в интактном организме на сердечную деятельность влияют также различные внешние факторы. Часто в естественных условиях влияние этих внесердечных регулирующих механизмов может даже превалировать над влияниями внутрисердечных. Внешние регулирующие факторы можно подразделить на нервные и гуморальные.

Регуляция, осуществляемая нервной системой

Влияние симпатической нервной системы

Деятельность симпатической нервной системы увеличивает сократительную способность предсердий и желудочков. Влияние возросшей активности ее нервных волокон на миокард желудочков асимметрично. Как показано на рис. 46.5, сердечные нервные волокна симпатической нервной системы, расположенные в левой части тела, на сокращение желудочков оказывают обычно гораздо большее влияние, чем расположенные в правой части.

Изменения сокращения желудочка, вызванные электростимуляцией левого звездчатого ганглия на изоволюмическом препарате левого желудочка собаки, показаны на рис. 46.24. Пик давления и максимальная

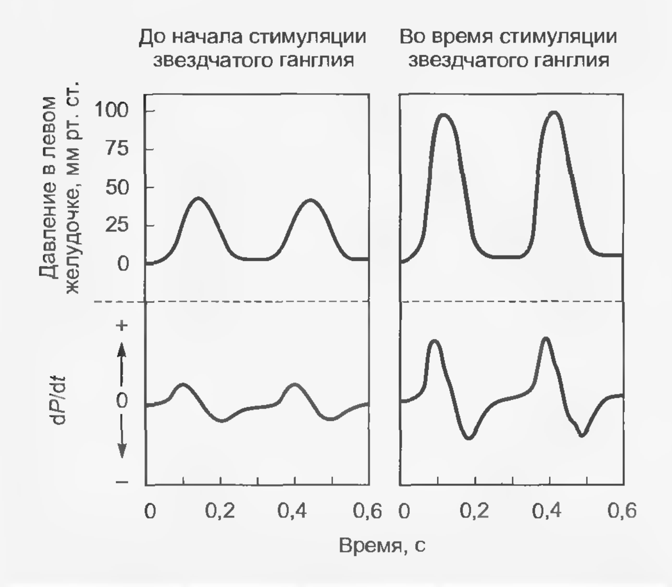


Рис. 46.24. На изоволюмическом препарате левого желудочка стимуляция сердечных симпатических нервов вызывает значительное повышение максимального давления и увеличение максимальной скорости повышения и понижения давления в левом желудочке (d*P*/d*t*) (из Levy M.B.: неопубликованная запись)

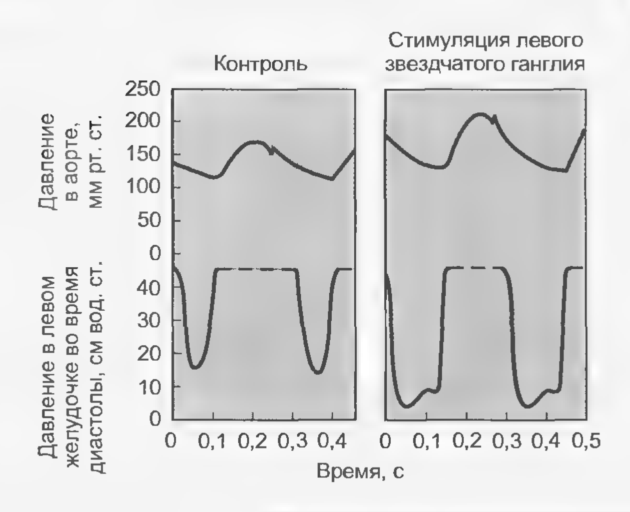


Рис. 46.25. Стимуляция левого звездчатого ганглия собаки вызывает повышение артериального давления, увеличение систолического объема и работы, выполняемой сердцем при систоле, но вызывает снижение конечно-диастолического давления в желудочке. Обратите внимание на уменьшение продолжительности систолы: это обеспечивает большее время для наполнения желудочка. Частота стимуляции сердца поддерживалась на постоянном уровне. При записи показателей давления в желудочке движения самописца ограничиваются при давлении 45 мм рт. ст. Фактические значения желудочкого давления во время систолы можно определить на основе записи давления в аорте (из Mitchell J.H., Linden R.J., Sarnoff S.J.: *Circ. Res.* 8:1100, 1960 с разрешения American Heart Association)

скорость увеличения давления (d*P*/d*t*) во время систолы заметно возрастают. Кроме того, продолжительность систолы уменьшается и увеличивается скорость расслабления желудочков в течение ранней фазы диастолы; обе эти ответные реакции способствуют наполнению желудочков. При любой заданной длине интервала между сердечными сокращениями уменьшение продолжительности систолы дает больше времени для диастолы и, таким образом, для наполнения желудочков. В эксперименте, показанном на рис. 46.25, сердце животного стимулировалось с постоянной быстрой частотой. Стимуляция нервных волокон симпатической нервной системы (правая панель) укорачивала систолу, что давало значительно больше времени для наполнения желудочков.

Влияние симпатической нервной системы также усиливает деятельность сердечной мышцы с помощью активации Ca^{2+}-каналов, расположенных в мембранах кардиомиоцитов. Норадреналин, освобождаемый нервными окончаниями, или катехоламины, находящиеся в циркулирующей крови, взаимодействуют с β-адренергическими рецепторами мембран клеток сердца (рис. 46.26). Это взаимодействие активирует аденилатциклазу, которая вызывает увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ. В результате активируется протеинкиназа, что вызывает фосфорилирование различных белков в кардиомиоцитах. Фосфорилирование особых белков сарколеммы активирует Ca^{2+}-каналы мембраны кардиомиоцитов.

Активация Ca^{2+}-каналов увеличивает вход Ca^{2+} во время фазы плато потенциала действия, и большее ко-

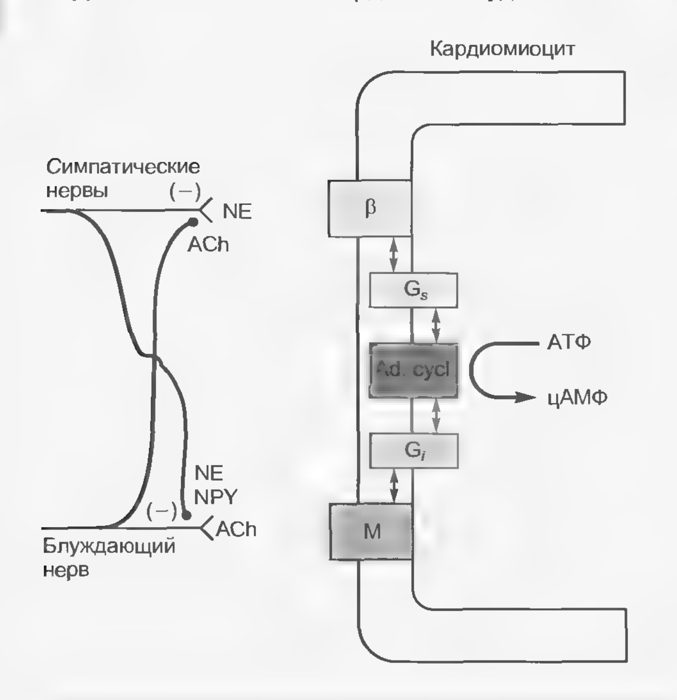


Рис. 46.26. Взаимодействие в пределах вегетативной (симпатической и парасимпатической) нервной системы и внутриклеточные механизмы, ответственные за взаимодействие между симпатической и парасимпатической системами при контроле сердечной деятельности. NE — норадреналин; ACh — ацетилхолин; NPY — нейропептид Y; β — β-адренергический рецептор; M — мускариновый рецептор; G_s и G_i — стимулирующий и угнетающий G-белки; Ad. cycl. — аденилатциклаза; АТФ — аденозинтрифосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат (из Levy M. N. In Kulbertus H. E., Frank G., editors: *Neurocardiology*, Mt. Kisco, N. Y., 1998, Futura)

личество Ca^{2+} освобождается из саркоплазматического ретикулума в ответ на каждое возбуждение сердца. Сила сердечных сокращений, таким образом, увеличивается. На рис. 46.27 показано соотношение между силой сокращений тонкой полоски мышцы желудочка сердца и внутриклеточной концентрацией Ca^{2+} (показано методом регистрации люминесценции экварина — Ca^{2+}-чувствительного белка, который излучает фотоны при взаимодействии с ионами Ca^{2+}) при увеличивающихся концентрациях изопротеренола (антагониста β-адренорецепторов) в перфузионной камере.

Общий эффект от увеличения влияния на сердце симпатической нервной системы у интактных животных лучше всего виден на примере сразу нескольких кривых желудочковой функции. Когда проводят электростимуляцию левого звездчатого ганглия с нарастающей частотой, кривые желудочковой функции выражено сдвигаются влево. Эти изменения параллельны изменениям, происходящим при введении норадреналина (см. рис. 46.18). Таким образом, при любом заданном значении конечно-диастолического давления в левом желудочке он способен выполнять больше работы при увеличении активности симпатической нервной системы.

При стимуляции сердечной деятельности симпатической нервной системой увеличение выполняемой сердцем работы обычно сопровождается уменьшением конечно-диастолического давления в левом желудочке. Пример ответной реакции сердца на стимуляцию звездчатого ганглия в условиях, когда сердце стимулировалось с постоянной частотой, приведен на рис. 46.25. В этом эксперименте работа, выполняемая сердцем при выбросе, увеличилась примерно на 50 %, несмотря на уменьшение конечно-диастолического давления в левом желудочке.

Влияние парасимпатической нервной системы

Блуждающие нервы вызывают угнетение сердечного пейсмейкера (водителя ритма сердца), сокращения миокарда предсердий и атриовентрикулярного **проведения** (см. гл. 44). Они также оказывают угнетающее влияние на миокард желудочков, но в желудочках эти эффекты менее выражены, чем в предсердиях. На примере изоволюмического препарата левого желудочка стимуляция блуждающего нерва снижала максимальное давление в левом желудочке, максимальную скорость повышения давления (dP/dt) и максимальную скорость

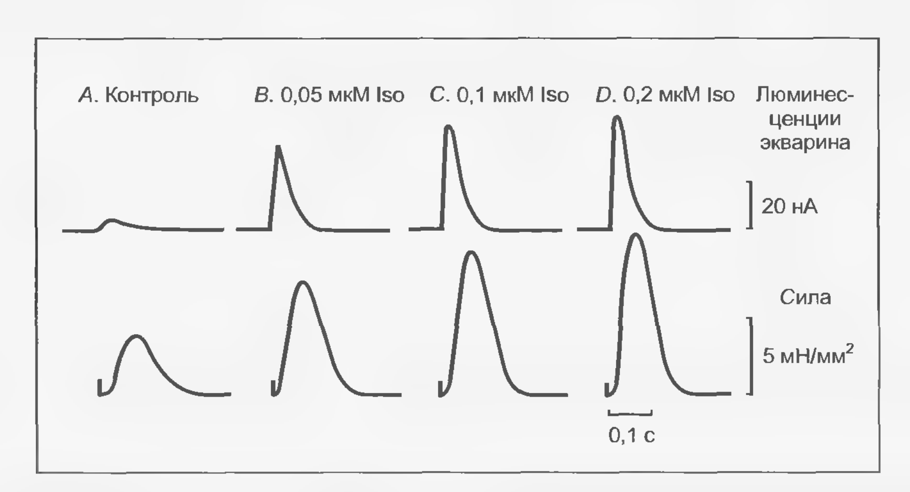


Рис. 46.27. Влияния различной концентрации изопротеренола (Iso) на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} посредством регистрации люминесценции экварина (нА) и силу сокращения (мН/мм²) мышцы желудочка крысы (мгновенные изменения концентрации внутриклеточного Ca^{2+} показаны методом регистрации люминесценции экварина — Ca^{2+}-чувствительного белка, который излучает фотоны при взаимодействии с ионами Ca^{2+}) (с изменениями из Kurihara S., Konishi M.: *Pflugers Arch.* 409:427, 1987)

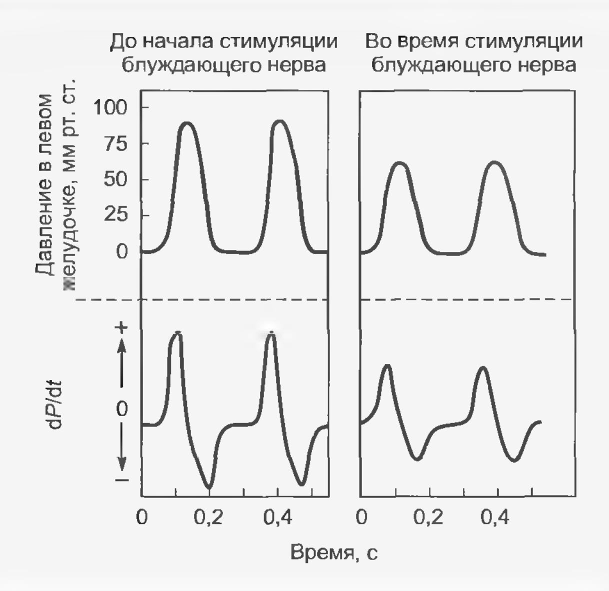


Рис. 46.28. На препарате изоволюмического левого желудочка, когда этот желудочек стимулировался с постоянной частотой, стимуляция блуждающего нерва вызывала снижение максимального давления и уменьшала максимальную скорость нарастания и падения давления (d*P*/d*t*) (из Levy M. N.: неопубликованная запись)

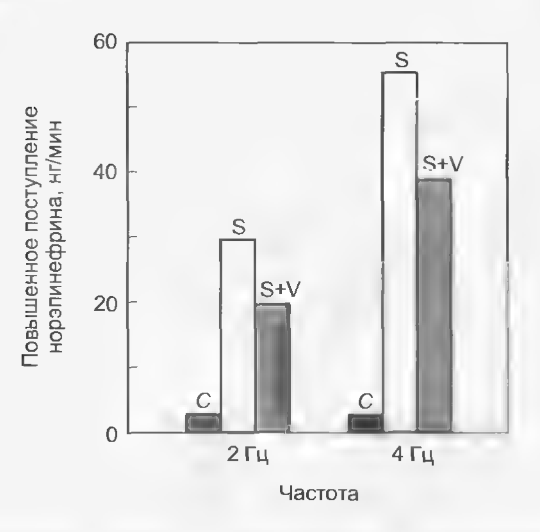


Рис. 46.29. Средняя скорость повышенного поступления норадреналина в кровь коронарного синуса у группы из семи подопытных собак при контрольных условиях (C), во время стимуляции сердечных симпатических нервов (S) 2 или 4 Гц и во время одновременной стимуляции симпатических нервов и блуждающего нерва (S + V). Одновременная стимуляция представляет собой сочетание стимуляции симпатических волокон частотой 2 или 4 Гц и стимуляции блуждающего нерва частотой 15 Гц (из Levy M.N., Blattberg B.: *Circ. Res.* 38:81, 1976 с разрешения American Heart Association)

снижения давления во время диастолы (рис. 46.28). У препаратов сердца, перекачивающих кровь, при стимуляции блуждающего нерва кривые желудочковой функции смещались вправо.

Влияние блуждающего нерва на миокард желудочков осуществляется с помощью, по крайней мере, двух механизмов. Действие одного механизма заключается в том, что ACh, высвобожденный нервными окончаниями блуждающего нерва, получает возможность взаимодействовать с мускариновыми рецепторами (М) мембраны кардиомиоцитов (см. рис. 46.26). Это взаимодействие вызывает угнетение аденилатциклазы. Последующее уменьшение внутриклеточной концентрации цАМФ приводит к уменьшению Ca^{2+}-проводимости клеточной мембраны и, таким образом, к уменьшению сократительной способности миокарда.

Во время действия другого механизма ACh, освобождаемый нервными окончаниями блуждающего нерва, может также угнетать освобождение норадреналина соседними окончаниями нервных волокон симпатической нервной системы (см. рис. 46.26). Эксперимент, представленный на рис. 46.29, показывает, что стимуляция симпатических нервов сердца (S) вызывает значительное увеличение поступления норадреналина в кровь коронарного синуса. Сопутствующая стимуляция блуждающего нерва (S + V) снижает это усиленное поступление норадреналина примерно на 30 %. Количество норадреналина, который попадает в кровь коронарного синуса, возможно, равно его количеству, освобождаемому нервными окончаниями симпатической нервной системы. Таким образом, активность блуждающих нервов может уменьшить сократительную способность желудочков, частично противодействуя любым стимулирующим эффектам со стороны одновременно активной симпатической нервной системы. Подобным образом нервные волокна симпатической нервной системы высвобождают норадреналин и некоторые нейропептиды, включая нейропептид Y (NPY). Оба вещества, норадреналин и NPY, угнетают высвобождение ацетилхолина из соседних нервных волокон блуждающих нервов (см. рис. 46.26).

Гуморальная регуляция

Гормоны

Гормоны, вырабатываемые мозговым веществом надпочечников. Мозговое вещество надпочечников является, по существу, составной частью вегетативной симпатической нервной системы. Основной гормон, который вырабатывается мозговым веществом надпочечников, — это адреналин, хотя также высвобождается и некоторое количество норадреналина. Скорость секреции катехоламинов мозговым веществом надпочечников в значительной степени регулируется теми же механизмами, которые регулируют активность симпатической нервной системы. Концентрация катехоламинов в крови повышается в тех же условиях, при которых активизируется симпатоадреналовая система. Однако в нормальных условиях влияние катехоламинов, которые циркулируют в крови, на сердечно-сосудистую систему, вероятно, минимальное.

Изменения сократительной способности миокарда, вызванные введением норадреналина, были протестированы на подопытных собаках, находящихся в состоянии покоя без анестезии. Было установлено, что максимальная скорость повышения давления в левом желудочке (d*P*/d*t*), являющаяся показателем сократи-

тельной способности миокарда, пропорциональна концентрации норадреналина в крови (рис. 46.30). У тех же самых животных умеренная физическая нагрузка увеличивала максимальную скорость повышения давления в левом желудочке (d*P*/d*t*) почти на 100 %, но количество катехоламинов в циркулирующей крови увеличивалось лишь на 0,5 нг/мл. Само по себе такое увеличение концентрации норадреналина в крови имело бы незначительное влияние на d*P*/d*t* в левом желудочке (см. рис. 46.30). Поэтому заметное изменение d*P*/d*t*, наблюдавшееся во время физической нагрузки, должно было быть вызвано скорее норадреналином, высвобожденным из нервных окончаний симпатических нервов сердца, чем катехоламинами из мозгового вещества надпочечников.

Гормоны коры надпочечников. Информация о влиянии адренокортикостероидов на сократительную способность миокарда отрывочна и противоречива. У сердечной мышцы, взятой у животных с удаленными надпочечниками и помещенной в перфузионную камеру, утомление наступает скорее, чем у взятой у здоровых животных. У некоторых видов животных, однако, гормоны коры надпочечников увеличивают сократительную способность. Более того, гидрокортизон потенцирует кардиотонический эффект катехоламинов. Это потенцирование частично может быть обусловлено способностью адренокортикостероидов угнетать механизмы захвата катехоламинов.

Проблемы с сердечно-сосудистой системой являются обычным явлением при хронической недостаточности коры надпочечников (**болезнь Аддисона, или бронзовая болезнь**). Объем крови уменьшается, что может привести к сильной гипотензии и сердечно-сосудистому коллапсу — так называемому **кризу Аддисона**.

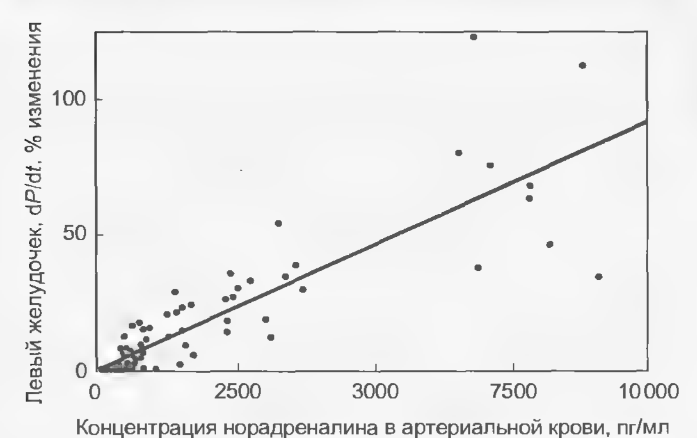


Рис. 46.30. Влияние внутривенного введения норадреналина на сократительную способность желудочков сердца у группы собак в состоянии покоя без анестезии. Значения концентрации норадреналина в плазме (пг/мл), нанесенные по абсциссе, превышают контрольные значения. Максимальная скорость подъема давления в левом желудочке (d*P*/d*t*), являющаяся показателем сократительной способности, нанесена по ординате в виде процентных изменений от контрольного значения (из Young M. A., Hintze T. H., Vatner S. F.: *Am. J. Physiol.* 248:H82, 1985)

Гормоны щитовидной железы. Многочисленные исследования, проведенные на здоровых животных и людях, показали, что гормоны щитовидной железы увеличивают сократительную способность миокарда. Скорость гидролиза АТФ и поглощения внутриклеточного Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом увеличивались при вызванном в процессе экспериментов гипертиреозе, тогда как гипотиреоз вызывал обратный эффект. Гормоны щитовидной железы увеличивают синтез белков в сердце, что приводит к его гипертрофии. Эти гормоны также затрагивают набор миозиновых изоферментов в сердечной мышце. Преимущественно увеличивая эти изоферменты при наибольшем уровне активности АТФазы, гормоны щитовидной железы увеличивают сократительную способность миокарда.

Изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы при дисфункции щитовидной железы вызываются также с помощью косвенных механизмов. Гиперфункция щитовидной железы увеличивает интенсивность обмена веществ в организме, что, в свою очередь, вызывает расширение артериол. Последующее снижение общего периферического сопротивления увеличивает сердечный выброс, как объясняется в гл. 51.

У пациентов с недостаточной функцией щитовидной железы (**гипотиреоз**) сердечная деятельность вялая. Обратное явление наблюдается у пациентов с гиперактивностью щитовидной железы (**гипертиреоз**). Для пациентов, страдающих гипертиреозом, характерно наличие тахикардии, высокого сердечного выброса, трепетания предсердий и аритмии, такой как фибрилляция предсердий. У пациентов с гипертиреозом наблюдается либо увеличение влияния симпатической нервной системы на сердце, либо повышенная чувствительность сердца к такому влиянию. Исследования показали, что гормон щитовидной железы увеличивает плотность β-адренергических рецепторов в тканях сердца. У подопытных животных влияние гипертиреоза на деятельность сердечно-сосудистой системы можно смоделировать с помощью применения тироксина.

Инсулин. Инсулин оказывает на сердце ярко выраженное прямое положительно инотропное воздействие. Его влияние очевидно, даже когда наступление гипогликемии предотвращается с помощью введения глюкозы и когда блокированы β-адренергические рецепторы. Положительное инотропное действие инсулина усиливается антагонистами β-адренергических рецепторов. Увеличение сократительной способности сердца нельзя удовлетворительно объяснить сопутствующим увеличением поступления глюкозы в клетки миокарда.

Глюкагон. Глюкагон оказывает на сердце выраженные положительные инотропное и хронотропное влияния. Этот эндогенный гормон, возможно, не играет важной роли при нормальной работе сердечно-сосудистой системы, но используется клинически для усиления сердечной деятельности. Влияние глюкагона на сердце очень напоминает действие катехоламинов и ряда метаболитов. И глюкагон, и катехоламины акти-

визируют аденилатциклазу, что увеличивает уровень цАМФ в тканях миокарда. Катехоламины активизируют аденилатциклазу, взаимодействуя с β-адренергическими рецепторами, тогда как глюкагон активизирует этот фермент с помощью другого механизма. Однако повышение уровня цАМФ увеличивает вход Ca^{2+} через кальциевые каналы сарколеммы и способствует освобождению и обратному захвату Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом так, как это делают катехоламины.

Гормоны, вырабатываемые передней долей гипофиза. Нарушения работы сердечно-сосудистой системы при гипофункции гипофиза связаны, главным образом, с сопутствующей недостаточностью коры надпочечников и недостаточностью функции щитовидной железы. Гормон роста не оказывает влияния на миокард, по крайней мере, в сочетании с тироксином. У животных с удаленным гипофизом сам по себе гормон роста мало влияет на угнетенную сердечную функцию, тогда как тироксин восстанавливает сердечную деятельность до того уровня, который является нормальным для данного организма. Однако при увеличенном объеме крови или увеличении периферического сопротивления тироксин не может восстановить нормальную сердечную функцию, тогда как его сочетание с гормоном роста восстанавливает нормальную деятельность сердца. При моделировании сердечной недостаточности у подопытных животных применение одного гормона роста в некоторых случаях вызывало увеличение сердечного выброса и сократительной способности миокарда.

Газы крови

Кислород. Изменение напряжения кислорода (P_{aO_2}) в крови, проходящей через мозг и периферические хеморецепторы, влияет на сердце с помощью нервных механизмов, как было описано выше. Это косвенное влияние кислородного голодания (гипоксии) обычно доминирует. Когда организм испытывает кислородное голодание умеренной степени, частота сердечных сокращений, сердечный выброс и сократительная способность миокарда, как правило, возрастают. Эти изменения большей частью подавляются антагонистами β-адренергических рецепторов.

Напряжение кислорода (P_{O_2}) в артериальной крови, проходящей через миокард, оказывает прямое влияние на деятельность сердечной мышцы. Влияние кислородного голодания делится на две фазы: легкая гипоксия оказывает стимулирующее воздействие, тогда как более сильная гипоксия вызывает угнетение сердечной деятельности вследствие ограничения процессов окисления.

Углекислый газ и ацидоз. Изменения P_{aCO_2} могут также оказывать на миокард прямое и косвенное влияние. Непосредственные воздействия на сердце, вызванные изменениями P_{CO_2} в крови коронарной артерии, показаны на рис. 46.31. В этом эксперименте на препарате изолированного левого желудочка сердца контрольный P_{aCO_2} равен 45 мм рт. ст. (стрелка *A*). Снижение P_{CO_2} до 34 мм рт. ст. (стрелка *B*) произвело стимулирующий эффект, тогда как увеличение P_{CO_2} до 86 мм рт. ст. (стрелка *C*) оказало угнетающее воздействие.

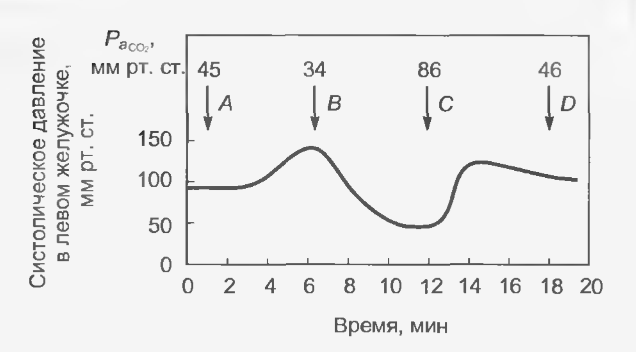


Рис. 46.31. На изоволюмическом препарате левого желудочка уменьшение P_{aCO_2} повышает систолическое давление в левом желудочке (стрелка *B*); повышение P_{aCO_2} (стрелка *C*) производит обратный эффект. Когда P_{aCO_2} возвращается к своему контрольному уровню (стрелка *D*), систолическое давление в левом желудочке понижается до своего первоначального значения (стрелка *A*) (Levy M.N.: неопубликованное наблюдение)

Косвенное влияние повышения P_{aCO_2} в общей артериальной крови, которое осуществляется с помощью нервных механизмов, похоже на эффект, который наблюдается при снижении P_{aO_2}. Повышение P_{CO_2} в общей артериальной крови стимулирует центральные и периферические хеморецепторы, что затем приводит к общему увеличению влияния симпатической нервной системы. Влияние умеренного повышения P_{CO_2} в системной артериальной крови на сердечно-сосудистую систему проявляется в увеличении частоты сердечных сокращений, увеличении сердечного выброса и повышении артериального давления. Таким образом, у здоровых животных активация симпатоадреналовой системы, вызванная умеренным повышением P_{CO_2} в общей артериальной крови, превосходит прямое угнетающее влияние на сердце, которое оказывает повышение P_{CO_2} в артериальной крови в коронарной артерии.

Ни артериальное P_{CO_2}, ни уровень pH крови не являются основными факторами, определяющими функциональное состояние миокарда; решающим фактором является сопутствующее изменение внутриклеточного уровня pH. Пониженный внутриклеточный уровень pH уменьшает количество внутриклеточного Ca^{2+}, высвобождаемого из саркоплазматического ретикулума при ответной реакции на возбуждение. Пониженный уровень pH также уменьшает чувствительность миофиламентов к Ca^{2+}. Графически влияние такого ацидоза (закисления) на чувствительность к внутриклеточному Ca^{2+} выражается сдвигом кривой соотношения развиваемой силы и pCa (отрицательного логарифма концентрации внутриклеточного Ca^{2+}). Повышение внутриклеточного уровня pH производит обратный эффект: оно увеличивает чувствительность миофиламентов к внутриклеточному Ca^{2+}.

На рис. 46.32 показан такой сдвиг чувствительности к внутриклеточному Ca^{2+}, наблюдавшийся в процессе эксперимента с изолированными клетками желудоч-

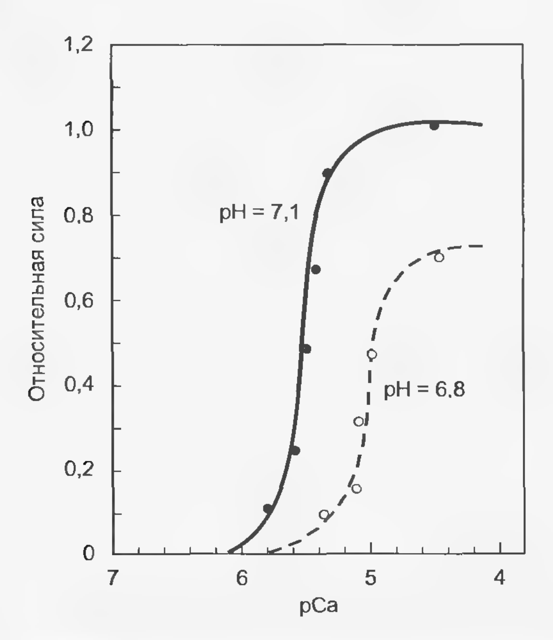


Рис. 46.32. Влияние pH на взаимосвязь между относительной силой и pCa (отрицательным логарифмом концентрации Ca^{2+}) в мышечном волокне желудочка сердца крысы со снятой оболочкой. Относительной силой называют силу, развиваемую препаратом при различных сочетаниях pH и pCa и выраженную в процентах от максимальной силы, которую он может развить при внутриклеточном уровне pH равным 7,1 и значении pCa меньше 4,6. Мышечное волокно без оболочки было получено с помощью обработки препарата детергентом для разрушения клеточных мембран, чтобы сократительные белки этого волокна, таким образом, подвергались воздействию H^+ и Ca^{2+} в тех концентрациях, которые присутствуют в растворе в перфузионной камере (из Mayoux E. et al: *Am. J. Physiol.* 266:H2051, 1994)

ка сердца, погруженными в перфузионную камеру. Когда уровень pH в камере был изменен с 7,1 до 6,8, кривая силы сердечных сокращений как функции pCa значительно сдвинулась вправо (нормальный внутриклеточный уровень pH составляет примерно 7,1). Кроме того, у того же препарата при высоких концентрациях внутриклеточного Ca^{2+} (т.е. при значениях pCa примерно ниже 4,6) снижение уровня pH уменьшало максимальную развиваемую силу. Это уменьшение максимальной силы предполагает, что низкий уровень pH вызывает угнетение взаимодействия актина и миозина.

Резюме

1. Сердечная деятельность регулируется рядом внутренних (внутрисердечных) и внешних (внесердечных) механизмов.

2. Частота сердечных сокращений в основном регулируется вегетативной нервной системой. Симпатическая нервная система увеличивает ее, тогда как парасимпатическая нервная система (блуждающий нерв) уменьшает. При одновременной активности обеих систем обычно доминирует влияние блуждающего нерва.

3. Частота сердечных сокращений регулируется рефлексами: барорецептивными, хеморецептивными, растяжением легких, рефлексом с рецепторов растяжения предсердий (рефлекс Бейнбриджа) и рефлексом с рецепторов желудочков сердца.

4. Основные внутрисердечные механизмы, которые регулируют сокращения сердечной мышцы, — это механизм Франка – Старлинга и ритмо-инотропная зависимость.

4.1. Механизм Франка – Старлинга: изменение длины мышцы в состоянии покоя влияет на последующее сокращение мышцы, изменяя чувствительность миофиламентов к кальцию и число циклических поперечных связей (cross-bridges) между толстыми и тонкими филаментами.

4.2. Ритмо-инотропная зависимость: длительные изменения частоты сокращения влияют на силу сокращений, изменяя скорость поступления Ca^{2+} в клетку за минуту, в то время как кратковременные изменения частоты сокращения изменяют силу сокращения, потому что происходит значительная задержка между временем, в течение которого Ca^{2+} захватывается саркоплазматическим ретикулумом, и временем, когда его освобождение из саркоплазматического ретикулума вновь станет возможным.

5. Вегетативная нервная система регулирует деятельность миокарда главным образом за счет изменения проводимости клеточной мембраной для Ca^{2+} с помощью системы аденилатциклазы.

6. Некоторые гормоны, такие, как адреналин, адренокортикостероиды, гормоны щитовидной железы, инсулин, глюкагон и гормоны передней доли гипофиза, регулируют деятельность миокарда с помощью различных механизмов.

7. Изменения концентрации O_2, CO_2 и H^+ в артериальной крови вызывают изменения сердечной функции как непосредственно, так и через хеморецепторы.

Вопросы для повторения

1. Назовите временные характеристики изменений частоты сердечных сокращений, вызванные: а) стимуляцией блуждающего нерва в течение 1 мин; б) стимуляцией сердечных нервных волокон симпатической нервной системы в течение 1 мин. Назовите основные факторы, отвечающие за эти характеристики.

2. Какие изменения частоты сердечных сокращений происходят, когда одновременно производится сильная стимуляция нервных окончаний симпатической нервной системы и окончаний блуждающего нерва, и какие факторы участвуют в осуществлении изменений, вызванных одновременной стимуляцией?

3. Какие изменения частоты сердечных сокращений произойдут при применении сосудосуживающего лекарственного средства в целях повышения артериального давления примерно на 25 мм рт. ст.? Какие изменения активности произойдут в эфферентных волокнах блуждающего и сердечного симпатического нервов?

4. Какой будет временнáя последовательность изменений систолического объема в правом и левом желудочках при быстром внутривенном введении 200 мл крови?

5. Какие изменения систолического объема правого и левого желудочков произойдут, если в межпредсердной перегородке во время катетеризации сердца было сделано значительное отверстие?

6. Во время катетеризации сердца при манипуляции катетера в правом желудочке вызвали внеочередное сокращение желудочка, за которым последовала относительно долгая пауза, закончившаяся постэкстрасистолическим сокращением желудочка. Сравните систолические объемы при нормальном, внеочередном и постэкстрасистолическом сокращениях.



ГЛАВА 47 ГЕМОДИНАМИКА

Определение точных математических характеристик для пульсирующего кровотока, проходящего через сердечно-сосудистую систему, связано с множеством проблем. Сердце представляет собой насос сложной конструкции, на работу которого оказывают влияние многие физические и химические факторы. Кровеносные сосуды сильно ветвятся, а их эластичность делает возможными постоянные изменения размеров. Собственно кровь — не простая однородная жидкость, она представляет собой сложную суспензию красных и белых форменных элементов, тромбоцитов и липидов, рассеянных в коллоидном растворе белков.

Несмотря на сложность динамики сердечно-сосудистой системы, понять ее работу все же возможно путем приложения элементарных принципов механики жидкостей, применяющихся для простых гидравлических систем. Эти принципы исследуются в данной главе для объяснения взаимосвязей между кровотоком, кровяным давлением и размерами различных составляющих большого круга кровообращения.

47.1. СКОРОСТЬ КРОВОТОКА

Прежде чем описывать изменения кровотока в разных сосудах, необходимо указать на различие между терминами **«скорость»** (velocity) и **«объемная скорость»** (flow) кровотока. Скорость, которую называют **линейной**, является скоростью перемещения жидкости в единицу времени и выражается в единицах расстояния, пройденного кровью, за единицу времени (например, см/с). Объемная скорость кровотока, которую часто называют **объемным кровотоком**, выражается в единицах объема крови, пройденного за единицу времени (например, $см^3/с$). Для трубки с переменными размерами поперечного сечения взаимосвязь линейной скорости (v), объемной скорости (Q) и площади поперечного сечения (A) выражается уравнением

$$v = Q/A. \qquad (47.1)$$

Взаимосвязь между скоростью, объемной скоростью и площадью поперечного сечения трубки изображена на рис. 47.1. Согласно принципу сохранения массы, поток несжимаемой жидкости, текущей через последовательно расположенные жесткие трубки с разными поперечными сечениями, должен оставаться постоянным. При заданном потоке изменения линейной скорости жидкости обратны изменениям площади поперечного сечения трубки. Таким образом, когда жидкость в трубке поступает из секции a в секцию b, где площадь поперечного сечения в пять раз больше, ее линейная скорость уменьшается до $^1/_5$ своего предыдущего значения, так как площадь поперечного сечения секции b в пять раз больше площади поперечного сечения секции a (см. рис. 47.1). Напротив, когда жидкость поступает из секции b в секцию c, площадь поперечного сечения которой равна $^1/_{10}$ площади поперечного сечения секции b, скорость потока жидкости десятикратно возрастает.

Линейная скорость жидкости в любой точке гидравлической системы зависит не только от площади поперечного сечения, но и от объемной скорости кровотока Q, которая, в свою очередь, зависит от градиента давления, особенностей жидкости и общих размеров гидравлической системы. (Это будет рассмотрено в следующем подразделе.) При любой заданной объемной скорости отношение линейной скорости жидкости, проходящей через одну площадь поперечного сечения, к линейной скорости жидкости, проходящей через вторую площадь поперечного сечения, зависит только от обратной пропорции этих площадей, т. е.

$$v_1/v_2 = A_2/A_1. \qquad (47.2)$$

Это правило относится и к системам, состоящим из одной большой трубки, и к системам, состоящим из нескольких трубок меньшего размера, расположенных параллельно.

Как показано на рис. 43.3, линейная скорость кровотока прогрессивно уменьшается по мере того, как кровь проходит по аорте, затем по артериям все меньшего диаметра и артериолам. Наконец, в капиллярах скорость падает до своего минимального значения. Так как кровь затем проходит по венулам и продолжает двигаться по направлению к центру, к полым венам, скорость снова прогрессивно возрастает. Соответствующие скорости кровотока в разных отделах системы кровообращения связаны только с соответствующими площадями поперечных сечений. Таким образом, каждая точка на графике площади поперечного сечения обратно пропорциональна соответствующей точке на кривой линейной скорости кровотока (см. рис. 43.3).

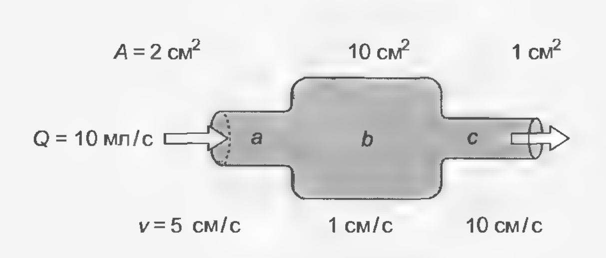


Рис. 47.1. При движении жидкости в гидравлической системе с переменной площадью поперечного сечения, A, изменения линейной скорости, v, обратны изменениям площади поперечного сечения

47.2. СВЯЗЬ МЕЖДУ ЛИНЕЙНОЙ СКОРОСТЬЮ КРОВОТОКА И ДАВЛЕНИЕМ

В определенной части гидравлической системы, где общая энергия фактически постоянна, изменения линейной скорости могут сопровождаться ощутимыми изменениями измеренного давления. Рассмотрим три секции (*A*, *B* и *C*) гидравлической системы, изображенной на рис. 47.2. Шесть зондов для измерения давления, или **трубок Пито**, введены в различные точки этой гидравлической системы. Отверстия трех из них (2, 4 и 6) направлены по касательной к направлению течения жидкости в гидравлической системе, таким образом, они измеряют **боковое**, или **статичное**, давление внутри секций разного диаметра этой гидравлической системы. Отверстия остальных трех трубок Пито (1, 3 и 5) направлены навстречу течению жидкости в гидравлической системе. Они измеряют **общее давление**, получаемое сложением бокового давления и динамической составляющей, величина которой зависит от кинетической энергии текущей жидкости. Эту динамическую составляющую (P_d) общего давления можно вычислить с помощью следующего уравнения:

$$P_d = \rho v^2/2, \qquad (47.3)$$

где ρ — плотность жидкости; v — ее линейная скорость.

Если трубки Пито 1, 3 и 5 в секциях *A*, *B* и *C* изучаемой гидравлической системы будут установлены на одинаковом среднем уровне (т.е. находиться на одном гидростатическом уровне), то соответствующие общие давления P_1, P_3 и P_5 будут равными при условии, что потерей энергии из-за вязкости жидкости в этих секциях можно пренебречь (другими словами, жидкость, которую мы здесь рассматриваем, — «идеальная»). Однако вследствие разницы в площади поперечного сечения вдоль этой гидравлической системы соответствующие изменения линейной скорости жидкости изменяют динамическую составляющую, как показывает уравнение 47.3.

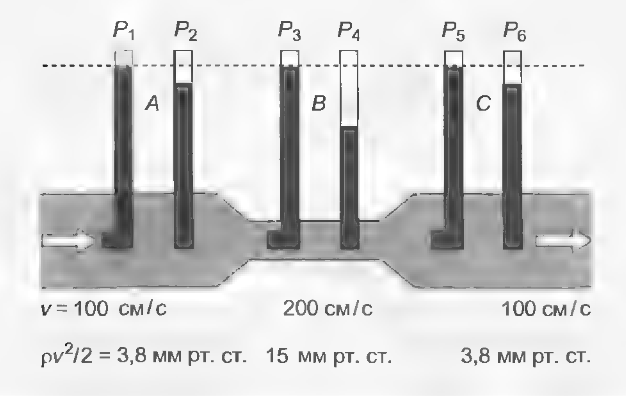


Рис. 47.2. В узкой секции *B* гидравлической системы линейная скорость *v*, а, следовательно, и динамическая составляющая давления, $\rho v^2/2$, больше, чем в широких секциях этой же гидравлической системы, *A* и *C*. Если общая энергия фактически постоянна на протяжении всей гидравлической системы (т.е. потерей энергии из-за вязкости жидкости можно пренебречь), то значения общего давления (P_1, P_3 и P_5) не будут сколько-нибудь ощутимо отличаться друг от друга, но боковое давление, P_4, в узкой секции будет меньше бокового давления (P_2 и P_6) в широких секциях трубки

Пусть в секциях гидравлической системы *A* и *C* ρ будет равно 1 г/см³, а v — 100 см/с; вспомним также, что 1 мм рт. ст. равен 1330 дин/см². Из уравнения 47.3

$$P_d = 5000 \text{ дин/см}^2 = 3,8 \text{ мм рт. ст.}$$

Пусть в узкой секции трубки, *B*, линейная скорость жидкости будет в два раза больше, чем *A* и *C*. Поэтому в узкой секции гидравлической системы

$$P_d = 20\,000 \text{ дин/см}^2 = 15 \text{ мм рт. ст.}$$

Следовательно, в широких секциях гидравлической системы (*A* и *C*) значения бокового давления (P_2 и P_6) будут лишь на 3,8 мм рт. ст. ниже соответствующих значений общего давления (P_1 и P_5), тогда как в узкой секции гидравлической системы (*B*) боковое давление P_4 будет ниже общего давления P_3 на 15 мм рт. ст.

На основании этих вычислений мы можем сделать два обобщения. Во-первых, при уменьшении линейной скорости доля динамической составляющей (величина которой, как вы помните, зависит от кинетической энергии текущей жидкости) в общем давлении тоже уменьшается. Во-вторых, в узких участках гидравлической системы динамическая составляющая значительно увеличивается, потому что линейная скорость потока жидкости связана с освобождением кинетической энергией. Например, наибольшая линейная скорость кровотока в восходящем участке аорты у здоровых собак составляет примерно 150 см/с. Так как динамическая компонента составляет существенную долю от общего давления, то значения измеренного давления могут существенно различаться в зависимости от ориентации зонда, его измеряющего. Максимальная скорость кровотока в нисходящем отделе грудной аорты намного ниже, чем в восходящем (рис. 47.3), а еще меньшая скорость была зарегистрирована в периферических (более удаленных) участках артерии. В большинстве участков тела, где проходят артерии, динамическая компонента составляет незначительную долю общего давления, и ориентация измеряющего зонда не окажет сколько-нибудь значительного влияния на зарегистрированное значение давления. Однако в участках тела, где расположены артериальные сосуды меньшего диаметра, высокая линейная скорость

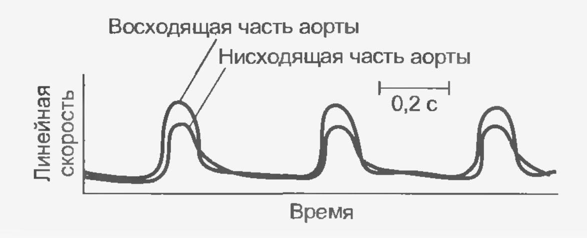


Рис. 47.3. Линейная скорость кровотока в восходящем и нисходящем участках аорты собаки (из Falsetti H. L., Kiser K. M., Francis G. P., Belmore E. R.: *Circ. Res.* 31:328, 1972 с разрешения American Heart Association)

движения жидкости сопровождается выделением большой кинетической энергии, и поэтому динамическая составляющая давления может значительно возрасти. Боковое давление, соответственно, уменьшится.

Записи давления, представленные на рис. 47.4, были получены с помощью двух датчиков, вставленных в левый желудочек сердца, у пациента со **стенозом устья аорты** — заболеванием, при котором устье аорты сужается. Оба датчика были размещены в одном катетере на расстоянии 5 см друг от друга. Когда они находились глубоко в полости левого желудочка (рис. 47.4, *а*), то регистрировали одинаковое давление. Однако когда ближайший датчик был помещен в устье аорты в области клапанов (рис. 47.4, *б*), боковое давление, зарегистрированное во время сердечного выброса, оказалось значительно ниже давления, зарегистрированного датчиком, находившимся в полости желудочка. Причина этой разницы почти целиком заключается в том, что в суженном устье аорты линейная скорость кровотока гораздо выше, чем в полости желудочка. Разница давлений, главным образом, отражает переход некоторого количества потенциальной энергии в кинетическую. Когда катетер был выдвинут еще дальше так, что ближайший датчик оказался в аорте (рис. 47.4, *в*), разница давлений оказалась еще более ярко выраженной, так как при быстром проталкивании крови через узкое отверстие значительное количество энергии терялось из-за внутреннего трения (вязкости крови).

У пациентов с аортальным стенозом понижение бокового давления в суженном устье аорты в области клапанов может влиять на кровоток в коронарных артериях. Отверстия правой и левой коронарных артерий расположены в синусах Вальсальвы непосредственно за створками клапанов аорты. Таким образом, начальные сегменты этих сосудов расположены под прямым углом к направлению движения крови через клапаны аорты. Поэтому боковое давление является той составляющей общего давления, за счет которой кровь продвигается по двум главным коронарным артериям. Во время фазы выброса сердечного цикла оно уменьшается в связи с переходом потенциальной энергии в кинетическую.

Ангиографические исследования пациентов с аортальным стенозом позволили выявить, что в больших коронарных артериях в течение систолы к концу фазы изгнания направление кровотока часто меняется на противоположное (т. е. кровь течет больше по направлению к аорте, чем к капиллярам миокарда). Пониженное боковое давление в аорте при аортальном стенозе, несомненно, — важная причина возникновения смены направления кровотока в коронарных артериях на противоположное. Особенностью, усугубляющей это явление, является то, что потребность сердечной мышцы в кислороде значительно возрастает. Поэтому выраженное падение бокового давления во время сердечного выброса у пациентов с тяжелым аортальным стенозом может способствовать развитию **стенокардии**, или **грудной жабы** (загрудинных болей, связанных с нарушением кровоснабжения сердечной мышцы), которая может привести к внезапной смерти.

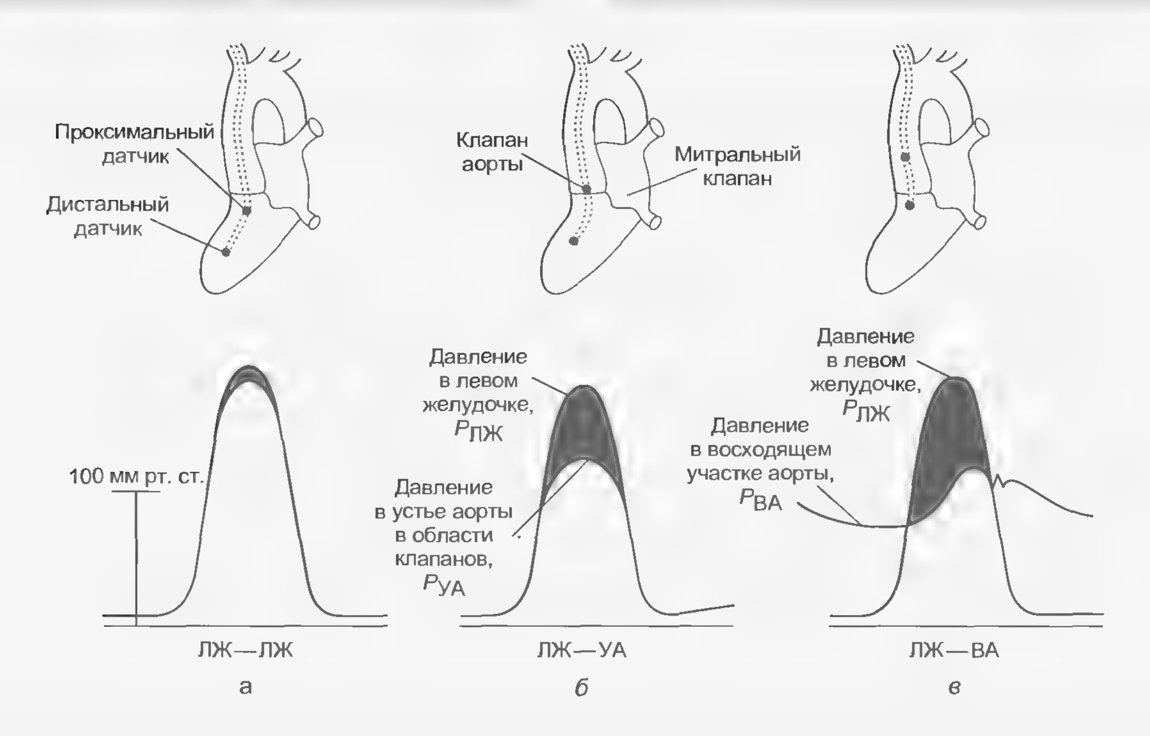


Рис. 47.4. Показатели давления (*P*), записанные двумя датчиками у пациента со стенозом аорты (*а*) Оба датчика находились в левом желудочке (ЛЖ—ЛЖ). (*б*) Один датчик находился в левом желудочке, а другой — в устье аорты в области клапанов (ЛЖ—УА). (*в*) Один датчик находился в левом желудочке, а другой — в восходящем участке аорты (ЛЖ—ВА) (из Pasipoularides A., Murgo J.P., Bird J.J., Craig W.E.: *Am. J. Physiol.* 246:H542, 1984)

47.3. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ДАВЛЕНИЕМ И КРОВОТОКОМ

Основной закон, которому подчиняется движение жидкостей в цилиндрических трубках, был эмпирическим путем выведен Ж. Пуазейлем (J. Poiseuille). Его, прежде всего, интересовали физические причины, определяющие величину кровотока, но для измерений движения жидкости в стеклянных капиллярных трубках вместо крови Ж. Пуазейль использовал более простые жидкости. Его исследования были так точно выполнены и так важны, что получили название **закона Пуазейля**. Впоследствии этот закон был выведен теоретически.

47.3.1. Применение закона Пуазейля

Закон Пуазейля применим только к равномерному ламинарному потоку ньютоновских жидкостей в цилиндрических трубках. (Подробнее термин «ньютоновские жидкости» будет объяснен ниже.) Термин **«равномерный поток»** (steady flow) означает отсутствие изменений в потоке жидкости на протяжении времени (т.е. не пульсирующий поток жидкости). Термин **«ламинарный поток»** (laminar flow) — это тип движения, при котором жидкость движется в виде последовательности отдельных слоев, причем каждый слой движется со своей скоростью, отличной от скорости соседних (рис. 47.5). При ламинарном течении в трубке жидкость состоит из последовательности бесконечно малых тонких концентрических слоев, скользящих один относительно другого. Подробнее ламинарный поток рассматривается ниже, где описаны различия между ним и турбулентным потоком жидкости. В настоящем обсуждении ламинарный поток рассматривается для однородной жидкости, такой как вода, в отличие от суспензии, такой как кровь.

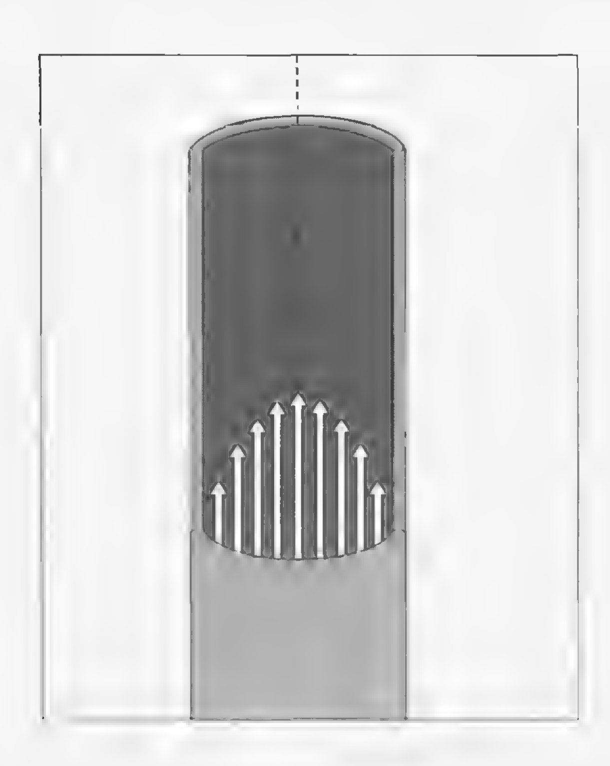


Рис. 47.5. При ламинарном течении все мельчайшие частицы жидкости движутся в потоках, параллельных оси трубки; движение жидкости в радиальном направлении или по окружности не происходит. Пристеночный слой жидкости неподвижен; у центрального потока жидкости в трубке максимальная скорость

Говоря упрощенно, закон Пуазейля описывает движение жидкостей в цилиндрических трубках, используя такие характеристики, как объемная скорость, давление, размеры трубки и вязкость жидкости, находящейся в ней. Далее эти термины рассмотрены подробно и затем соотнесены друг с другом для выведения закона Пуазейля.

Давление — одна из главных причин, определяющих скорость потока. Давление P (дин/см^2) на расстоянии h (см) ниже поверхности жидкости равно

$$P = h\rho g, \tag{47.4}$$

где ρ — плотность жидкости, г/см^2; g — ускорение силы тяжести, см/с^2.

Однако для удобства давление часто выражают просто как высоту столба жидкости (h) над произвольной исходной точкой.

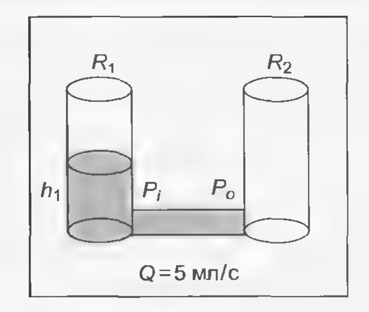
Рассмотрим трубку, соединяющую резервуары R_1 и R_2 на рис. 47.6, *а*. Резервуар R_1 заполнен жидкостью на высоту h_1, а R_2 пуст. Поэтому давление жидкости, **вытекающей** в резервуар R_2 из соединяющей эти резервуары трубки, обозначенное как P_o, равно атмосферному, которое следует принять за нулевой, или исходный, уровень. Давление жидкости, **втекающей** в трубку из R_1, обозначенное как P_i, будет равно сумме исходного уровня и высоты столба жидкости h_1 в этом резервуаре. При этом пусть объемная скорость жидкости (Q), протекающей через трубку, будет равна 5 мл/с.

На рис. 47.6, *б* резервуар R_1 наполнен до высоты h_2, которая в два раза больше, чем h_1, а резервуар R_2 снова пуст. Объемная скорость жидкости в части *б* в два раза больше, чем в части *а* (т.е. составляет 10 мл/с). Следовательно, когда давление жидкости, **втекающей** в R_2 из соединяющей эти резервуары трубки, обозначенное как P_o, равно нулю, объемная скорость прямо пропорциональна давлению жидкости P_i, **вытекающей** в трубку из резервуара R_1. Если дать резервуару R_2 заполниться на высоту h_1, а уровень жидкости в R_1 поддерживать на высоте h_2, как на рис. 47.6, *в*, то объемная скорость снова будет составлять 5 мл/с. Следовательно, *объемная скорость жидкости прямо пропорциональна разнице между давлением втекающей в трубку жидкости и давлением вытекающей из трубки жидкости*

$$Q \sim P_i - P_o. \tag{47.5}$$

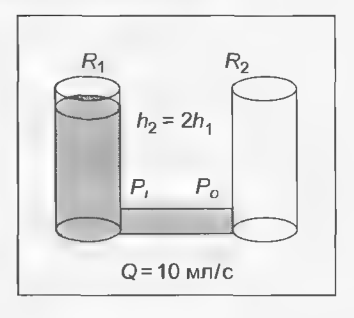
Если уровень жидкости в R_2 достигнет такой же высоты, как в R_1, движение жидкости по трубке прекратится (рис. 47.6, *г*).

Рассмотрим, как на объемную скорость влияют размеры трубки. При любой заданной разнице давлений в двух концах трубки объемная скорость зависит от



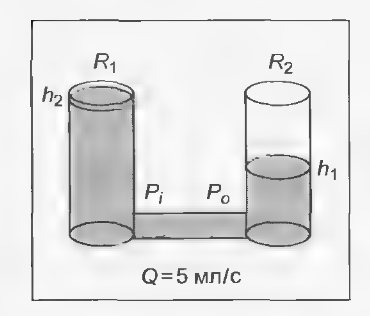
Когда R_2 пуст, жидкость течет в него из R_1 со скоростью, пропорциональной давлению в R_1

а



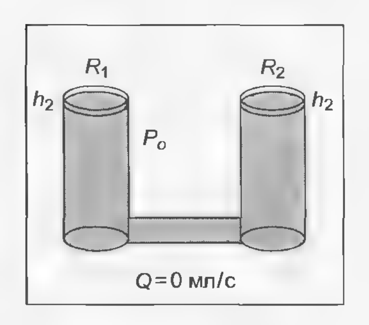
Когда уровень жидкости в R_1 поднимается в два раза, объемная скорость жидкости пропорционально увеличивается

б



Объемная скорость жидкости, текущей из R_1 в R_2, пропорциональна разнице давлений в обоих резервуарах R_1 и R_2

в



Когда давление в R_2 повышается и становится равным давлению в R_1, движение жидкости в соединяющей трубке прекращается

г

Рис. 47.6. От *а* до *г* объемная скорость жидкости, *Q*, в трубке, соединяющей два резервуара, R_1 и R_2, пропорциональна разнице между давлением P_i в том конце трубки, по которому жидкость втекает в трубку из резервуара R_1, и давлением P_o в том конце трубки, из которой жидкость вытекает из трубки в резервуар R_2

размеров трубки. Рассмотрим трубку, соединенную с резервуаром, на рис. 47.7, *а*. При длине трубки l_1 и радиусе r_1 объемная скорость Q_1 равна 10 мл/с. Трубка, соединенная с резервуаром, на рис. 47.7, *б* имеет такой же радиус, но вдвое длиннее, чем у трубки в части *а*. При таких условиях объемная скорость Q_2 будет равна 5 мл/с, или лишь $^1/_2$ объемной скорости Q_1. Другими словами, *объемная скорость жидкости обратно пропорциональна длине трубки*

$$Q \sim 1/l. \qquad (47.6)$$

Длина трубки, соединенной с резервуаром, на рис. 47.7, *в* равна l_1, но ее радиус, r_3, в два раза больше r_1. В этих условиях объемная скорость Q_3 увеличивается до 160 мл/с, что в 16 раз больше Q_1. Точные измерения, сделанные Ж. Пуазейлем, позволили установить, что *объемная скорость жидкости прямо пропорциональна радиусу трубки в четвертой степени*

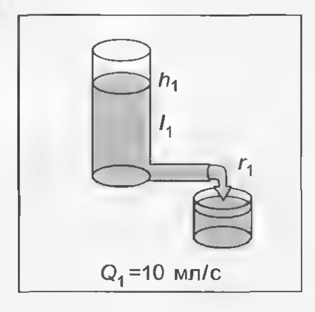
$$Q \sim r^4. \qquad (47.7)$$

Таким образом, так как $r_3 = 2r_1$, в приведенном выше примере Q_3 будет пропорциональна $(2r_1)^4$, или 16 r_1^4; поэтому Q_3 будет равна 16 Q_1.

Наконец, при заданных разнице давлений и размерах цилиндрической трубки объемная скорость жидкости зависит от природы самой жидкости. Свойство жидкостей, влияющее на скорость их движения, называется **вязкостью** η, которую И. Ньютон определил как отношение **напряжения сдвига** (shear stress) к **скорости сдвига** (shear rate).

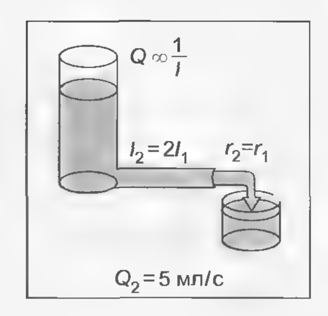
Смысл этих терминов можно понять, рассматривая поток однородной жидкости между параллельными пластинами. На рис. 47.8 нижняя пластина (дно большой раковины) неподвижна, а верхняя движется по поверхности жидкости. **Напряжение сдвига** τ определяется как отношение F/A, где F – сила, приложенная к верхней пластине в направлении ее движения по поверхности жидкости; а A — площадь верхней пластины, соприкасающаяся с жидкостью. **Скорость сдвига** равна du/dy, где u — линейная скорость мельчайшей частицы жидкости в направлении, параллельном движению верхней пластины; y – расстояние от этой частицы текущей жидкости до нижней неподвижной пластины.

Для пластины, которая движется с постоянной скоростью U по поверхности однородной жидкости, тип



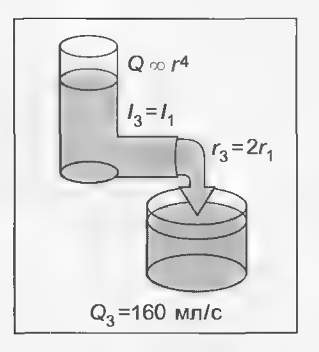
Исходное условие: при заданных величинах давления, длины, радиуса и вязкости пусть объемная скорость Q_1 будет равна 10 мл/с

а



Если длину трубки увеличить вдвое, объемная скорость уменьшится на 50%

б



Если радиус трубки увеличить вдвое, объемная увеличится в 16 раз

в

$Q \propto \frac{1}{\eta}$
$\eta_4 = 2\eta_1$
$l_4 = l_1$
$r_4 = r_1$
Q_4 = 5 мл/с

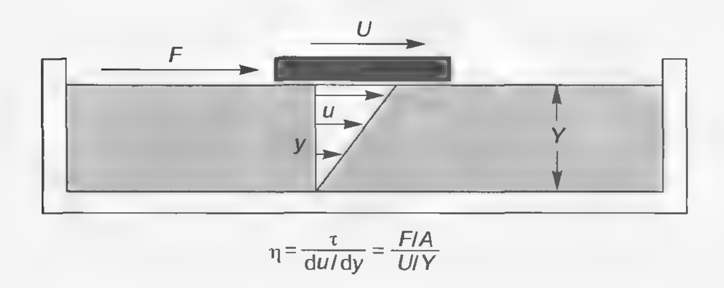
Если вязкость жидкости увеличивается в два раза, объемная скорость уменьшается на 50%

г

Рис. 47.7. От а до г объемная скорость жидкости в трубке Q обратно пропорциональна длине трубки l и вязкости жидкости η и прямо пропорциональна радиусу трубки r в четвертой степени

скорости потока жидкости будет линейным. Слой жидкости, соприкасающийся с верхней пластиной, будет прилипать к ней и двигаться с той же самой скоростью U, что и пластина. Каждая мельчайшая частица жидкости между пластинами будет двигаться со скоростью u, пропорциональной расстоянию y, на которое частица отстоит от нижней пластины. Поэтому скорость сдвига будет равна U/Y, где Y – расстояние между двумя пластинами. Так как вязкость η определяется как отношение напряжения сдвига τ к скорости сдвига, du/dy, то в примере, показанном на рис. 47.8,

$$\eta = (F/A)/(U/Y). \qquad (47.8)$$



$$\eta = \frac{\tau}{du/dy} = \frac{F/A}{U/Y}$$

Рис. 47.8. Для ньютоновской жидкости вязкость η определяется как отношение напряжения сдвига τ к скорости сдвига du/dy. Для пластинки, плывущей по поверхности жидкости и имеющей площадь соприкосновения с поверхностью жидкости A, τ равно отношению силы F, приложенной в направлении движения, к площади соприкосновения A; du/dy равно отношению линейной скорости пластинки U к глубине жидкости Y

Таким образом, единица измерения вязкости — это дин/см², деленный на (см/с)/см, или дин · с/см². В честь Ж. Пуазейля 1 дин · с/см² был назван **пуазом** (П). Вязкость воды при 20 °С составляет примерно 0,01 П или 1 сП. У ряда неоднородных жидкостей, в особенности у таких суспензий, как кровь, отношение напряжения сдвига к его скорости не постоянно, т.е. жидкость не обладает постоянной вязкостью. Такие жидкости называют **неньютоновскими**. *Что касается движения ньютоновских жидкостей в цилиндрических трубках, то их объемная скорость изменяется обратно пропорционально вязкости*

$$Q \sim 1/\eta. \qquad (47.9)$$

Возвращаясь к примеру с движением жидкости из резервуара на рис. 47.6, *г*: если вязкость жидкости в резервуаре увеличится вдвое, объемная скорость уменьшится в два раза (5 мл/с вместо 10 мл/с).

Подытожим: *при равномерном ламинарном течении ньютоновской жидкости в цилиндрической трубке объемная скорость жидкости Q изменяется прямо пропорционально разнице давлений, $P_i - P_o$, и радиусу трубки r в четвертой степени и обратно пропорционально длине трубки l и вязкости жидкости*, η. Полная формула закона Пуазейля выглядит следующим образом:

$$Q = \frac{\pi(P_i - P_o)r^4}{8\eta l}, \qquad (47.10)$$

где $\pi/8$ — коэффициент пропорциональности.

47.3.2. Сопротивление кровотоку

В теории электричества **закон Ома** гласит, что сопротивление R равно отношению разности потенциалов (напряжению) E к силе электрического тока I. Похожим образом в механике жидкостей *гидравлическое сопротивление R можно определить как отношение разницы давлений $P_i - P_o$ к объемной скорости потока жидкости Q*. P_i и P_o — давления в разных концах гидравлической системы, по которым происходит, соответственно, приток и отток жидкости. При равномерном ламинарном течении ньютоновской жидкости в цилиндрической трубке физические компоненты гидравлического сопротивления можно высчитать с помощью перестановки закона Пуазейля для получения **уравнения гидравлического сопротивления**

$$R = (P_i - P_o)/Q = 8\eta l/\pi r^4. \qquad (47.11)$$

Таким образом, применение закона Пуазейля показывает, что сопротивление потоку жидкости зависит только от размеров трубки и характеристик жидкости.

Так как изменения сопротивления обратно пропорциональны радиусу трубки в четвертой степени, основным фактором, определяющим сопротивление кровотоку в любом отдельном сосуде системы кровообращения, является диаметр сосуда. На рис. 47.9 показаны данные измерения сопротивления кровотоку в маленьких кровеносных сосудах брыжейки конки в виде значений сопротивления на единицу длины сосуда (R/l), которые отложены по отношению к диаметру сосуда. Наибольшим сопротивлением кровотоку обладают капилляры (диаметром 7 мкм), причем при увеличении диаметра сосудов сопротивление уменьшается и в артериальной, и в венозной части капилляров. Значения R/l на двух сторонах капилляров фактически пропорциональны радиусу больших сосудов, возведенному в четвертую степень.

Изменение сопротивления сосудов, вызванное естественными стимулами, происходит, когда меняется их диаметр. Наиболее важным фактором, изменяющим диаметр сосудов, является сокращение гладких круговых мышц, находящихся в стенках сосудов. Впрочем, изменения давления внутри сосуда тоже вызывают изменения его диаметра и, таким образом, изменяют его сопротивление кровотоку через эти сосуды. Кровеносные сосуды представляют собой эластичные трубки. Поэтому чем выше **трансмуральное давление** (т.е. разница между внутренним и внешним давлениями) на стенку сосуда, тем больше диаметр этого сосуда и тем меньше его гидравлическое сопротивление.

На рис. 43.2 отчетливо видно, что наибольшее падение внутреннего давления на протяжении движения крови от аорты к капиллярам происходит в очень маленьких артериях и артериолах. Так как общая объемная скорость кровотока по мере прохождения крови через различные последовательно расположенные отделы системы кровообращения остается постоянной, значит, маленькие артерии и артериолы обладают самым высоким сопротивлением среди кровеносных сосудов. Например, если R_a – это сопротивление всех этих малых артериальных сосудов; а R_v – сопротивление любой другой группы сосудов, которые являются продолжением сосудов, обладающих высоким сопротивлением, тогда по определению гидравлического сопротивления (уравнение 47.11) общее сопротивление малых артериальных сосудов равно

$$R_a = (P_i - P_o)/Q_a. \qquad (47.12)$$

Подобным образом сопротивление любой другой группы сосудов, расположенных последовательно по отношению к группе артерий с небольшим диаметром и высоким сопротивлением, выражается как

$$R_v = (P_i - P_o)/Q_v. \qquad (47.13)$$

Однако при статичном состоянии кровеносной системы объемная скорость кровотока во всех малых артериальных сосудах (Q_a) должна быть равна объемной скорости кровотока во всех остальных группах сосудов (Q_v), которые являются продолжением этих малых артериальных сосудов. Так как Q_a равно Q_v, то

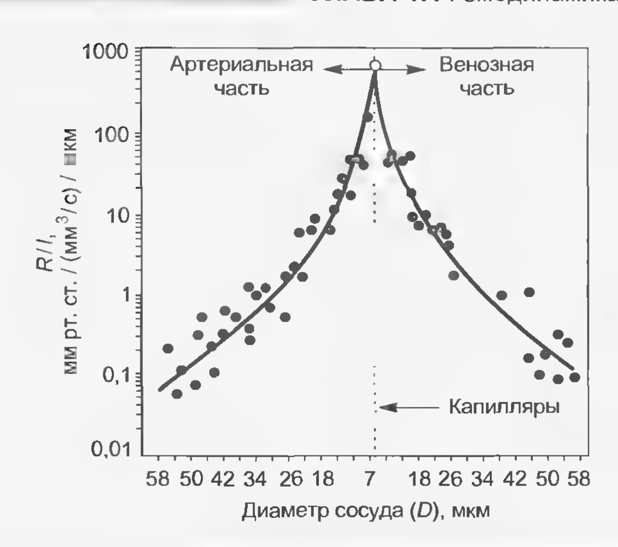


Рис. 47.9. Сопротивление кровотоку на единицу длины (R/l) в отдельных маленьких кровеносных сосудах брыжейки кошки. Капилляры диаметром 7 мкм обозначены вертикальной пунктирной линией. Сопротивление артериол нанесено слева, а сопротивление венул — справа от пунктирной линии. Сплошь закрашенные кружки — это фактические данные. Две кривые, проходящие через них, представляют собой следующие уравнения регрессии: для показателей артериол $R/l = 1{,}02 \cdot 10^6 D^{-4{,}04}$, а венул $R/l = 1{,}07 \cdot 10^6 D^{-3{,}94}$. Заметьте, что для обеих групп сосудов сопротивление на единицу длины обратно пропорционально диаметру сосуда (D) в четвертой степени (с ошибкой в пределах 1 %) (из Lipowsky H. H., Kovalcheck S., Zweifach B. W.: *Circ. Res.* 43:738, 1978 с разрешения American Heart Association)

деление уравнения 47.11 на 47.12 позволяет вывести следующую взаимосвязь между соответствующими сопротивлениями и соответствующими разницами давлений:

$$R_a/R_v = (P_i - P_o)_a/(P_i - P_o)_v. \qquad (47.14)$$

Таким образом, *отношение падения давления по длине небольших артериальных сосудов к падению давления по длине любых других последовательно расположенных компонентов сосудистой системы равны отношению гидравлического сопротивления этих двух отделов сосудистой системы.*

Наибольшее сопротивление кровоток встречает в капиллярах, средний диаметр которых составляет около 7 мкм (см. рис. 47.9). Тем не менее, из всего разнообразия кровеносных сосудов, последовательно соединяющихся друг с другом (как изображено на рис. 47.12), самое высокое сопротивление у артериол, а не капилляров. Этот кажущийся парадокс связан с количеством параллельных капилляров и артериол, как объяснено ниже. Сейчас ограничимся лишь простым объяснением: в большом круге кровообращения капилляров намного больше, чем артериол, и их общее сопротивление гораздо меньше, чем у менее многочисленных артериол. Кроме того, в стенках артериол содержится толстый слой гладких мышц, расположенных по окружности сосуда, которые могут изменять радиус просвета сосуда. Даже небольшие изменения этого радиуса приводят к значительным изменениям сопротивления, как видно из уравнения гидравлического сопро-

тивления (см. уравнение 47.11), где изменения R обратно пропорциональны изменениям радиуса сосуда, возведенного в четвертую степень (r^4).

47.3.3. Сопротивление при последовательном и параллельном расположениях сосудов

В сердечно-сосудистой системе различные типы сосудов, нанесенных по горизонтальной оси на рис. 43.3, располагаются последовательно, одни переходят в другие. Кроме того, в каждой категории сосудов отдельный сосуд обычно расположен параллельно другим (см. рис. 43.4). Например, капилляры всего тела во многих случаях расположены параллельно друг другу, кроме сосудистой системы почек (где гломерулярные капилляры переходят в перитубулярные) и сосудистых систем внутренних органов (где капилляры кишечника и печени располагаются последовательно, переходя одни в другие). Формулы общего гидравлического сопротивления для последовательно или параллельно расположенных элементов были выведены так же, как и формулы электрического сопротивления при подобном расположении элементов в цепи.

Сопротивление последовательно расположенных сосудов

В системе, представленной на рис. 47.10, три гидравлических сопротивления, R_1, R_2 и R_3, расположены последовательно. Общее падение давления в системе, т.е. разница между давлением притекающей жидкости, P_i, и давлением вытекающей жидкости, P_o, представляет собой сумму значений разницы давлений в каждом отдельном сопротивлении (уравнение *a*). При статичном состоянии системы объемная скорость жидкости, Q, в любом заданном поперечном сечении должна быть равна объемной скорости в любом другом поперечном сечении. При делении каждого компонента уравнения *a* на Q (уравнение *b*) из определения сопротивления (см. уравнение 47.11) становится очевидным, что *при последовательно расположенных сопротивлениях общее сопротивление всей системы, R_t, равно сумме сопротивлений всех отдельных элементов, т.е.*

$$R_t = R_1 + R_2 + R_3. \qquad (47.15)$$

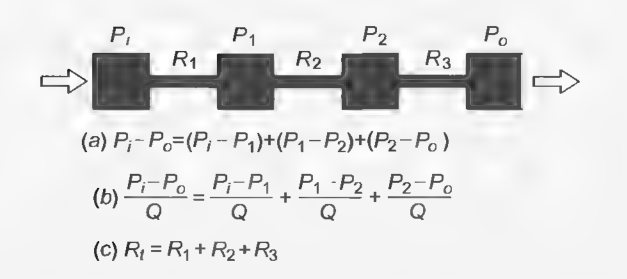


Рис. 47.10. При последовательном расположении общее сопротивление R_t равно сумме сопротивлений отдельных элементов (R_1, R_2 и R_3) (P — давление; Q — объемная скорость потока)

Сопротивление параллельно расположенных сосудов

При параллельном расположении сопротивлений (рис. 47.11.) давление притекающей и давление вытекающей жидкостей одинаковы у всех трубок. При статичном состоянии системы общая объемная скорость, Q_t, равна сумме объемных скоростей в отдельных параллельно расположенных элементах системы (уравнение *a*). Так как градиент давления ($P_i - P_o$) один и тот же во всех параллельно расположенных элементах, каждую составляющую уравнения *a* можно разделить на этот градиент для получения уравнения *b*. Из определения сопротивления можно вывести уравнение *c*, которое устанавливает, что *при параллельном расположении сосудов обратная величина общего сопротивления, R_t, равна сумме обратных величин отдельных сопротивлений*, т.е.

$$1/R_t = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3. \qquad (47.16)$$

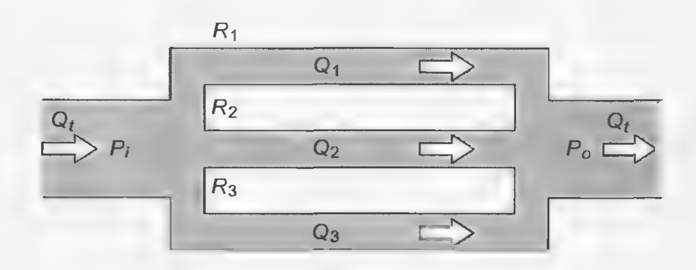
Более простой способ вывести это отношение – использовать термин **«гидравлическая проводимость»**, которую можно определить как величину, обратную сопротивлению. Тогда становится очевидным, что *при параллельном расположении элементов общая проводимость системы представляет собой сумму проводимостей отдельных элементов.*

При рассмотрении ряда простых иллюстраций выявляется ряд фундаментальных особенностей гидравлических систем с параллельными элементами. Например, если бы сопротивления трех параллельно расположенных элементов системы на рис. 47.11 были бы одинаковыми, тогда

$$R_1 = R_2 = R_3. \qquad (47.17)$$

Из уравнения 47.16 тогда получим

$$1/R_t = 3/R_1. \qquad (47.18)$$



(a) $Q_t = Q_1 + Q_2 + Q_3$

(b) $\frac{Q_t}{P_i - P_o} = \frac{Q_1}{P_i - P_o} + \frac{Q_2}{P_i - P_o} + \frac{Q_3}{P_i - P_o}$

(c) $\frac{1}{R_t} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3}$

Рис. 47.11. При параллельном расположении величина, обратная общему сопротивлению R_t, равна сумме обратных величин сопротивлений отдельных элементов (R_1, R_2 и R_3) (P — давление; Q — объемная скорость потока)

Приравняем обратные величины этих значений

$$R_t = R_1/3. \quad (47.19)$$

Таким образом, величина общего сопротивления меньше сопротивлений отдельных элементов системы. Другими словами, *общее сопротивление любых параллельно расположенных элементов должно быть меньше, чем сопротивление любого отдельного элемента*. Например, рассмотрим систему, в которой трубка с очень высоким сопротивлением расположена параллельно трубке с низким сопротивлением. Общее сопротивление системы должно быть меньше, чем сопротивление ее элемента с низким сопротивлением, потому что элемент системы с высоким сопротивлением дает дополнительный путь, или проводимость, для движения жидкости.

В качестве физиологической иллюстрации этих принципов рассмотрим связь между **общим периферическим сопротивлением** всей сосудистой системы и сопротивлением одной из ее составляющих, такой как сосудистая система почек. Общее периферическое сопротивление представляет собой отношение разницы артериального и венозного давлений ($P_a - P_v$) к кровотоку во всей сосудистой системе (т. е. сердечному выбросу, Q_t). Сопротивление сосудов почек (R_r) будет представлять собой отношение той же разницы между артериальным и венозным давлением ($P_a - P_v$) к кровотоку в сосудах почек (Q_r).

У человека с артериальным давлением 100 мм рт. ст., периферическим венозным давлением около 0 мм рт. ст. и сердечным выбросом 5000 мл/мин общее периферическое сопротивление будет равно 0,02 мм рт. ст./ /(мл/мин) или 0,02 PRU (единица периферического сопротивления). В норме кровоток в одной почке составит приблизительно 600 мл/мин. Сопротивление сосудов почек будет поэтому 100 мм рт. ст./(600 мл/мин), или примерно 0,17 мм рт. ст./(мл/мин), или 0,17 PRU, что в 8,5 раза больше общего периферического сопротивления. Кого-то вначале удивит, что такой орган, как почка, весом лишь около 1 % от общего веса тела, обладает гораздо большим сосудистым сопротивлением, чем весь большой круг кровообращения. Но надо помнить, что в большом круге кровообращения гораздо больше альтернативных путей для кровотока, чем в одной-единственной почке. Следовательно, нет ничего удивительного в том, что сопротивление кровотоку будет выше в органе, являющимся составной частью системы, чем у большого круга кровообращения.

При рассмотрении рис. 43.2 может показаться парадоксом, что сопротивление кровотоку малых артерий и артериол (что демонстрируется падением давления от артериол до капиллярных концов этих сосудов) значительно выше сопротивления кровотоку других сосудов артериальной системы, таких как крупные артерии, несмотря на то, что общая площадь поперечного сечения малых артериальных сосудов превышает площадь поперечного сечения крупных артерий.

Анализ простых моделей систем, состоящих из параллельных трубок, поможет понять этот явный парадокс. На рис. 47.12 сопротивление потоку жидкости в одной широкой трубке, имеющей площадь поперечного сечения A_w, сравнивается с сопротивлением потоку жидкости в четырех более узких трубках, расположенных параллельно, с площадью поперечного сечения каждой трубки A_n. Общая площадь поперечного сечения четырех параллельных узких трубок равна площади поперечного сечения широкой трубки, т. е.

$$A_w = 4A_n. \quad (47.20)$$

Так как трубка цилиндрическая, то

$$A = \pi r^2. \quad (47.21)$$

Из уравнения 47.11 сопротивление R обратно пропорционально радиусу r в четвертой степени. Поэтому из уравнения 47.21 следует, что

$$R = k/A^2. \quad (47.22)$$

Коэффициент пропорциональности, k, связан с длиной трубки и вязкостью жидкости; в данном примере обе эти величины будут постоянными. Согласно уравнению 47.22, сопротивление широкой трубки, R_w, и сопротивление одной узкой трубки, R_n, будут

$$R_w = k/A_w^2; \quad (47.23)$$

$$R_n = k/A_n^2. \quad (47.24)$$

Из уравнения 47.16

$$1/R_t = 1/R_n + 1/R_n + 1/R_n + 1/R_n = 4/R_n. \quad (47.25)$$

Подставим формулу R_n из уравнения 47.24 в уравнение 47.25 и перегруппируем

$$R_t = k/4A_n^2. \quad (47.26)$$

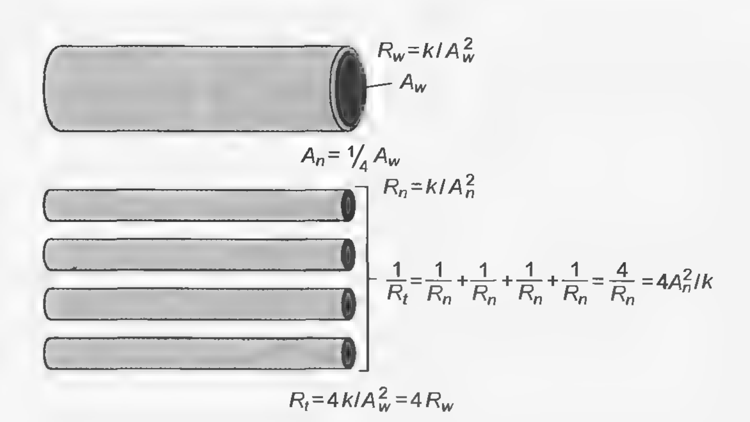


Рис. 47.12. Когда четыре узкие трубки, каждая площадью поперечного сечения A_n, расположены параллельно, их общая площадь поперечного сечения равна площади поперечного сечения широкой трубки, A_w, т. е. $A_w = 4A_n$. Хотя общие площади поперечного сечения равны, общее сопротивление потоку жидкости в параллельных узких трубках, R_t, в четыре раза выше сопротивления потоку жидкости в одной широкой трубке, R_w (R_n — сопротивление одной узкой трубки; k — коэффициент пропорциональности)

Из уравнений 47.20 и 47.23 получаем

$$R_t = 4k/A_w^2 = 4R_w. \qquad (47.27)$$

Следовательно, общее сопротивление R_t, четырех узких параллельных трубок в четыре раза больше сопротивления одной широкой трубки, R_w, при одинаковой общей площади поперечного сечения.

Если произвести подобные расчеты для восьми параллельных трубок с площадью поперечного сечения каждой трубки в одну четвертую площади одной широкой трубки, выяснится, что их общее сопротивление равно $2R_w$. При этих условиях сопротивление потоку в восьми узких параллельных трубках будет все равно вдвое выше сопротивления в одной широкой. Эта взаимосвязь аналогична связи между сопротивлением и площадью поперечного сечения в системе кровообращения при сравнении малых артерий и артериол с крупными артериями. Хотя общая площадь поперечного сечения малых артериальных сосудов намного превосходит общую площадь поперечного сечения крупных артерий (см. рис. 43.3), сопротивление кровотоку в малых артериальных сосудах значительно выше сопротивления кровотоку в крупных артериях (см. рис. 43.2).

Если мы продолжим анализировать данный пример, то выясним, что сопротивление потоку жидкости в 16 параллельных узких трубках, общая площадь поперечного сечения которых в четыре раза больше площади поперечного сечения одной широкой, равно сопротивлению потоку в широкой трубке. Сопротивление потоку у любого количества параллельных узких трубок, превышающего 16, будет ниже сопротивления потоку в одной широкой трубке. Эта ситуация аналогична ситуации с артериолами и капиллярами, показанными на рис. 43.2. У отдельного капилляра сопротивление кровотоку гораздо выше сопротивления отдельной артериолы (см. рис. 47.9), однако общее количество капилляров настолько превосходит число артериол, как показывает соответствующая разница в площадях поперечного среза (см. рис. 43.3), что падение давления в артериолах значительно больше, чем падение давления в капиллярах (см. рис. 43.2).

47.3.4. Ламинарное и турбулентное течения

При определенных условиях течение жидкости в цилиндрической трубке будет **ламинарным** (laminar) (иногда еще употребляют термин streamlined), как показано на рис. 47.5. По мере движения жидкости в трубке тонкий слой жидкости, соприкасающийся с ее стенками, прилипает к ним и остается неподвижным. Слой жидкости, находящийся ближе к центру непосредственно после этого тонкого внешнего слоя, должен продвигаться мимо неподвижного слоя, поэтому он движется медленно, с умеренной скоростью. По этому же принципу следующий слой, расположенный ближе к центру, движется быстрее; продольный профиль скорости здесь имеет форму параболоида (см. рис. 47.5). Частицы жидкости, находящиеся в любом слое, остаются в нем, пока жидкость движется в трубке в продольном направлении. Скорость в осевой части потока максимальна и в два раза выше средней скорости потока на всей площади поперечного сечения трубки.

Беспорядочное движение частиц жидкости может привести к развитию неравномерного течения жидкости в трубке; такое течение называется **турбулентным**. При таких условиях частицы жидкости не остаются в определенном слое, а быстро перемешиваются в радиальном направлении (рис. 47.13). Для продвижения заданного потока жидкости по одной и той же трубке требуется значительно большее давление, чем при ламинарном потоке. При турбулентном течении падение давления примерно пропорционально квадрату скорости потока, тогда как при ламинарном падение давления пропорционально скорости потока в первой степени. Таким образом, чтобы создать заданный поток жидкости, такой насос, как сердце, должен проделать значительно бóльшую работу при возникновении турбулентного течения.

Турбулентным или ламинарным будет течение жидкости в трубке при заданных условиях, можно предсказать с помощью безразмерной величины, называемой **числом Рейнольдса, N_R**. Эта величина представляет собой отношение сил инерции к силе внутреннего трения (вязкости). Для жидкости, текущей в цилиндрической трубке,

$$N_R = \rho D v/\eta, \qquad (47.28)$$

где ρ – плотность жидкости; D - диаметр трубки; v – средняя скорость; η — вязкость.

При N_R менее 2000 течение обычно бывает ламинарным; при N_R больше 3000 течение будет турбулентным;

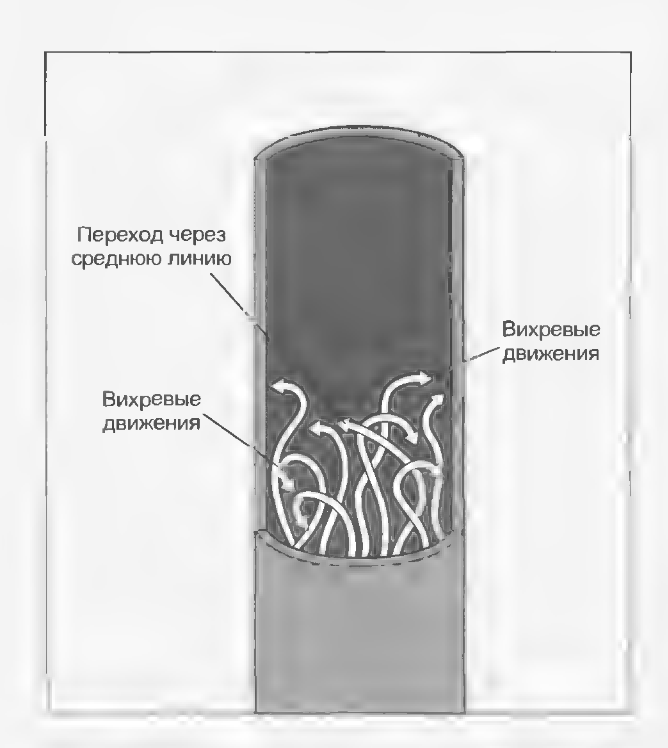


Рис. 47.13. В турбулентном потоке мельчайшие частицы жидкости беспорядочно движутся в центральном, радиальном и круговом направлениях. Часто наблюдаются вихревые движения

при N_R от 2000 до 3000 течение будет переходным между ламинарным и турбулентным. Уравнение 47.28 показывает, что высокая плотность жидкости, большие диаметры трубок, высокая линейная скорость потока и низкая вязкость жидкости предрасполагают к возникновению турбулентности. Кроме перечисленных причин, турбулентность может быть вызвана резким изменением размеров трубки или неровностями ее стенок.

Турбулентность обычно сопровождается слышимой вибрацией. Когда в сердечно-сосудистой системе присутствует турбулентный поток, он может быть выявлен при физическом осмотре как **шум**. Вышеперечисленные факторы, предрасполагающие к появлению турбулентности, могут быть причиной шумов, прослушивающихся при клиническом обследовании. При тяжелой анемии часто можно обнаружить **функциональные шумы сердца** (шумы, возникающие не из-за структурных аномалий сердечно-сосудистой системы). Физической основой для таких шумов являются: 1) пониженная вязкость крови при анемии; 2) повышенная скорость кровотока, связанная с увеличенным сердечным выбросом, который, как правило, происходит у пациентов, страдающих анемией.

Вероятность образования сгустков крови, или **тромбов**, гораздо выше при турбулентном течении, чем при ламинарном. Одна из проблем использования искусственных клапанов сердца при хирургическом лечении **порока клапана сердца** состоит в том, что из-за них могут образовываться тромбы. Тромб может сместиться и закупорить важнейший кровеносный сосуд. Поэтому важно проектировать искусственные клапаны так, чтобы предотвращать возникновение турбулентности.

47.3.5. Напряжения сдвига (shear stress) на стенках сосуда

На рис. 47.8 внешняя сила была приложена к пластине, плывущей по поверхности жидкости в большой раковине. Эта сила, направленная параллельно поверхности, вызывает напряжение сдвига в жидкости, находящейся ниже, и, таким образом, вызывает дифференцированное движение каждого слоя жидкости относительно смежных слоев. Также текущая жидкость вызывает напряжение сдвига на дне раковины, соприкасающемся с жидкостью. Сделав перестановку в уравнении вязкости, представленном на рис. 47.8, получаем, что напряжение сдвига, τ, равно $\eta\,(du/dy)$ (т. е. произведению вязкости и скорости сдвига). Таким образом, чем выше скорость потока, тем больше напряжение сдвига (т. е. **вязкостное сопротивление**), которое жидкость производит на стенки емкости, в которой течет.

По тем же самым причинам быстро текущая кровь в крупной артерии вызывает натяжение сдвига эндотелиального слоя, выстилающего артерию, вдоль нее. Эта сила, вязкостное сопротивление, пропорциональна скорости сдвига (du/dy) пристеночных слоев крови в сосуде. Для режима кровотока, который подчиняется закону Пуазейля,

$$\tau = 4\,\eta Q/\rho r^3. \qquad (47.29)$$

Чем выше объемная скорость кровотока в артерии (Q), тем больше скорость сдвига возле стенок артерии (du/dy), и поэтому тем больше вязкостное сопротивление τ.

При некоторых заболеваниях артерий, особенно у пациентов, страдающих гипертонией, субэндотелиальный слой сосудов имеет тенденцию к локальной дегенерации, так что небольшие участки эндотелия могут лишиться нормальной связи с субэндотелиальным слоем. Вязкостное сопротивление, действующее на стенку артерии, может вызвать разрыв (трещину) эндотелия на границе между участком с нормальной поддержкой субэндотелиальным слоем и участком, где эндотелий лишен этой поддержки. Кровь затем может затекать из просвета сосуда в трещину и распределяться между различными слоями стенки артерии. Это заболевание называется **расслаивающей аневризмой**. Чаще всего оно поражает участки аорты, расположенные ближе к сердцу, и является чрезвычайно серьезным. Одна из причин предрасположенности к этому заболеванию именно проксимальных участков аорты — высокая скорость кровотока в этих участках и, как следствие, высокие значения du/dy на эндотелиальной выстилке стенок сосуда. Напряжение сдвига, действующее на стенку сосуда, также изменяет многие другие функции сосудов, такие как проницаемость стенок сосудов для больших молекул, биосинтетическая активность клеток эндотелия, целостность форменных элементов крови и свертываемость крови. Увеличение напряжения сдвига на эндотелий стенок сосудов является еще и эффективным стимулом для высвобождения окиси азота (NO) из клеток эндотелия, которая является мощным вазодилататором.

47.4. РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

Вязкость ньютоновской жидкости, такой как вода, можно определить с помощью измерения равномерного ламинарного течения жидкости при заданном градиенте давления в цилиндрической трубке известной длины и радиуса. Вязкость вычисляется подстановкой этих величин в уравнение Пуазейля. Вязкость определенной ньютоновской жидкости при определенной температуре будет постоянной при любых размерах трубки и объемной скорости потока. Однако вязкость неньютоновской жидкости, вычисленная с помощью уравнения Пуазейля, может значительно изменяться в зависимости от размеров трубки и объемной скорости потока. Поэтому при рассмотрении реологических свойств суспензии, такой как кровь, термин «вязкость» имеет не одно значение. Термины «**аномальная вяз-**



Рис. 47.14. Вязкость цельной крови по сравнению с вязкостью плазмы увеличивается с прогрессивно нарастающей скоростью по мере увеличения гематокритного числа. При любом заданном гематокритном числе структурная вязкость крови будет меньше при измерении в биологическом вискозиметре (таком, как задняя лапа собаки), чем в условной капиллярной трубке-вискозиметре (из Levy M. N., Share L.: *Circ. Res.* 1:247, 1953 с разрешения American Heart Association)

кость» и **«структурная вязкость» (apparent viscosity)** часто применяют для обозначения вязкости крови в условиях, в которых проводились измерения.

С точки зрения реологии кровь представляет собой суспензию форменных элементов, главным образом, эритроцитов, в относительно однородной жидкости — плазме крови. Так как кровь — это суспензия, то ее структурная вязкость меняется в зависимости от **гематокритного числа** (отношения объема красных кровяных клеток к объему цельной крови). На рис. 47.14 верхняя кривая представляет отношение структурной вязкости цельной крови к структурной вязкости плазмы при гематокритном числе от 0 до 80 %; измерения были сделаны в трубке диаметром 1 мм. Вязкость плазмы в 1,2 – 1,3 раза выше вязкости воды. Рис. 47.14 (верхняя кривая) показывает, что у крови с нормальным числом гематокрита (45 %) структурная вязкость в 2,4 раза выше, чем у плазмы. При тяжелой анемии (при которой концентрация эритроцитов становится низкой) вязкость крови низкая. При высоких значениях гематокритного числа подъем графика прогрессивно возрастает; особенно резкий подъем наблюдается при высокой концентрации эритроцитов.

Увеличение гематокритного числа с 45 до 70 % (как происходит при болезни крови **полицитемии** (эритроцитоз, polycythemia vera)) приводит к увеличению структурной вязкости крови более чем вдвое. Это изменение вязкости крови оказывает такой же эффект на сопротивление кровотоку (вдвое увеличивает сосудистое сопротивление). Такое изменение периферического сопротивления при увеличении вязкости крови можно оценить, если вспомнить, что даже в самых тяжелых случаях **гипертонической болезни**, которая является наиболее типичной формой артериальной гипертензии, общее периферическое сопротивление редко увеличивается больше, чем вдвое. При гипертонии этого типа увеличение периферического сопротивления происходит за счет сужения артериол.

При любом заданном гематокритном числе структурная вязкость крови зависит от размеров трубки, используемой при измерении вязкости. На рис. 47.15 показано, что структурная вязкость крови прогрессивно уменьшается, когда диаметр трубки становится меньше 0,3 мм. Диаметр артериол — кровеносных сосудов, имеющих самое высокое сопротивление, — значительно меньше этого критического значения. Это и является причиной уменьшения сопротивления кровотоку в кровеносных сосудах с наибольшим сопротивлением.

При измерениях, проведенных на живых тканях, структурная вязкость крови оказывается значительно ниже, чем при измерениях в вискозиметре — условной капиллярной трубке диаметром больше 0,3 мм. На нижней кривой на рис. 47.14 относительная структурная вязкость крови была измерена в задней лапе собаки, находящейся под анестезией, в качестве биологического вискозиметра. При любых значениях гематокритного числа при измерениях, проведенных на живых тканях, структурная вязкость оказывалась меньше, чем при измерениях вязкости в капиллярной трубке-вискозиметре (верхняя кривая), причем расхождение было тем больше, чем больше было гематокритное число.

Влияние диаметра трубки на структурную вязкость крови частично объясняется действительным изменением состава крови при ее движении через маленькие

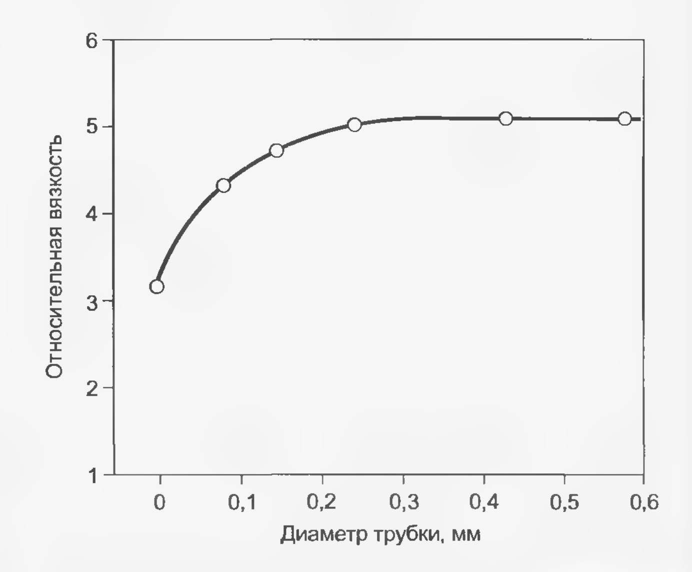


Рис. 47.15. Вязкость крови по сравнению с вязкостью воды возрастает в зависимости от диаметра трубки, пока диаметр не достигнет примерно 0,3 мм (из Fehraeus R., Lindqvist T.: *Am. J. Physiol.* 96:562, 1931)

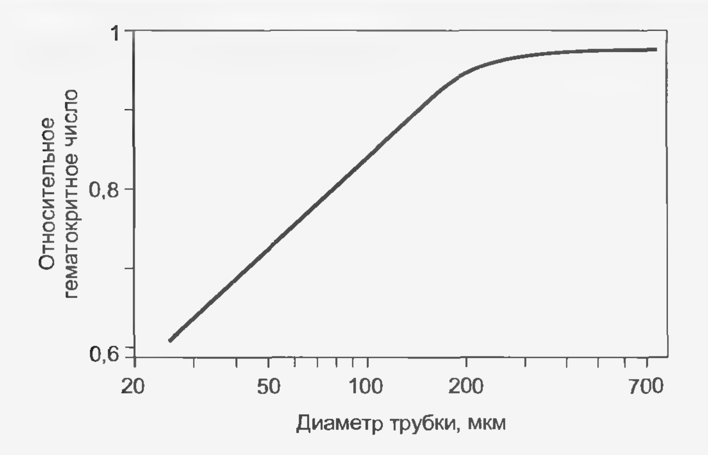


Рис. 47.16. Относительное гематокритное число крови, вытекающей из снабжающего резервуара по капиллярным трубкам разного диаметра, в зависимости от диаметра трубки. Относительное гематокритное число равно отношению гематокритного числа крови, находящейся в трубках, к гематокритному числу крови, находящейся в резервуаре (из Barbee J. H., Cokelet G. R.: *Microvasc. Res.* 3:6, 1971)

трубки. Состав изменяется, потому что красные кровяные клетки собираются в быстром центральном потоке, тогда как плазма чаще движется в более медленных боковых слоях. Чтобы проиллюстрировать это явление, резервуар, такой, как R_1 на рис. 47.6, *в*, был заполнен кровью с известным числом гематокрита. В R_1 постоянно поддерживалось движение крови для предотвращения оседания форменных элементов. Кровь могла вытекать по узкой капиллярной трубке в резервуар R_2. До тех пор, пока диаметр трубки был намного больше диаметра красных кровяных клеток, между гематокритным числом крови в R_2 и R_1 не было сколько-нибудь заметных расхождений. Удивительно, однако, что гематокритное число крови, находящейся в трубке, было, как установили, значительно ниже, чем в любом из резервуаров.

На рис. 47.16 относительное гематокритное число — это отношение гематокритного числа крови, находящейся в трубке, к гематокритному числу крови в любом из резервуаров, соединенных с трубкой. У крови в трубках диаметром 300 мкм и больше относительное гематокритное число близко к единице. Однако при уменьшении диаметра трубки меньше 300 мкм относительное гематокритное число крови в трубке прогрессивно уменьшалось; в трубке диаметром 30 мкм относительное гематокритное число было всего лишь 0,6; т.е. *содержание эритроцитов в заданном объеме крови, находящейся в капиллярной трубке, было на 40 % ниже, чем содержание эритроцитов в резервуарах с кровью в любом конце трубки.*

К чему приводит разница скорости движения красных кровяных клеток и скорости плазмы, можно понять на примере следующей аналогии: рассмотрим движение транспортного потока по мосту длиной три мили (около 4,8 км). Пусть автомобили движутся по одной линии со скоростью 60 миль в час, а грузовики по другой линии со скоростью 20 миль в час, как показано на рис. 47.17. Если каждую минуту одна автомашина и один грузовик въезжают на мост и начинают свое движение по нему, тогда, за исключением нескольких первых минут движения транспорта, каждую минуту одна автомашина и один грузовик будут подъезжать к другому концу моста. Если посчитать фактическое количество автомобилей и грузовиков на мосту в любой момент, то окажется, что медленно движущихся грузовиков на мосту в три раза больше, чем быстро проезжающих машин.

Так как центральные слои кровотока содержат больше красных кровяных клеток и движутся с большей скоростью, то красные кровяные клетки обычно проделывают весь путь по трубке быстрее, чем плазма. Поэтому в вышеприведенной аналогии красные кровяные клетки соответствуют быстро проезжающим автомобилям, а плазма — медленно движущимся грузовикам. Измерение времени прохождения крови через различные органы показало, что красные кровяные клетки движутся быстрее плазмы. Кроме того, гематокритное число крови, содержащейся в различных тканях, ниже гематокритного числа в пробах крови, взятых из крупных артерий или вен того же самого животного (рис. 47.18).

Еще точно не определены физические силы, отвечающие за движение эритроцитов от стенок сосудов к осевому слою потока. Одним из факторов является высокая гибкость красных кровяных клеток. При низ-

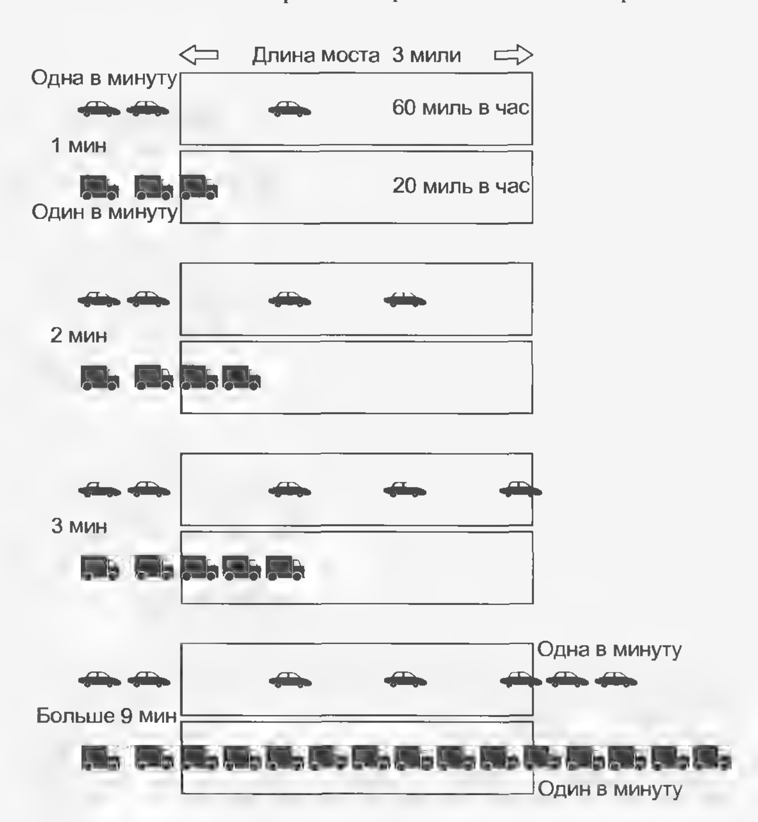


Рис. 47.17. Когда скорость автомобиля в три раза больше скорости грузовика, отношение количества автомобилей к количеству грузовиков на мосту будет 1 : 3 после 9 мин движения, даже если каждую минуту по одной машине каждого типа въезжает на мост и съезжает с него

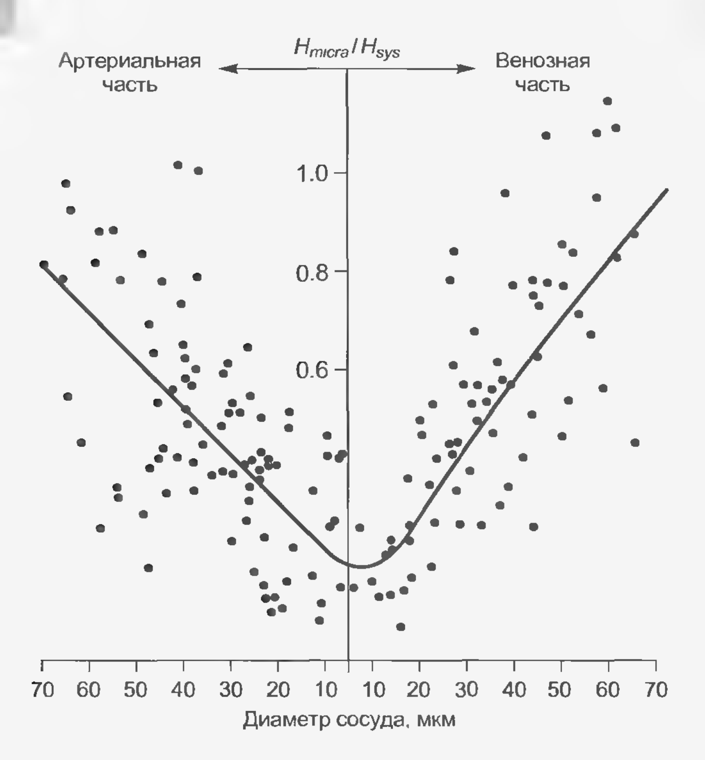


Рис. 47.18. Гематокритное число крови, содержащейся в артериальных и венозных микрососудах разного размера в брыжейке кошки (H_{micro}), по сравнению с гематокритным числом крови, находящейся в крупных системных сосудах (H_{sys}). Наименьшее гематокритное число наблюдается в крови, содержащейся в капиллярах и крошечных венулах (с изменениями из Lipowsky H.H., Usami S., Chien S.: *Microvasc. Res.* 19:297, 1980)

кой скорости кровотока, сравнимой со скоростью движения крови в микрососудах (микроциркуляцией), ригидные частицы не перемещаются в осевой поток в трубке, а гибкие частицы, напротив, перемещаются к центру. Концентрация гибких частиц крови в осевом потоке в трубке увеличивается, благодаря возрастанию скорости сдвига.

Структурная вязкость крови уменьшается при увеличении скорости кровотока (рис. 47.19) — это явление называется **утончением сдвига** (shear thinning) (чем больше скорость кровотока, тем больше скорость, с которой один слой жидкости сдвигается относительно соседнего). Тенденция эритроцитов собираться в центральном потоке при высокой скорости кровотока частично является причиной того, что кровь «ведет себя» как неньютоновская жидкость. Однако более важным фактором здесь является то, что при очень медленной скорости кровотока взвешенные клетки собираются в скопления, которые увеличивают вязкость. При увеличении скорости кровотока тенденция к образованию скоплений уменьшается, как уменьшается и структурная вязкость крови (см. рис. 47.19).

Тенденция эритроцитов к образованию скоплений при низкой скорости кровотока зависит от концентрации в плазме крупных молекул белка, особенно фибриногена. Поэтому изменения вязкости крови при изменении скорости кровотока гораздо сильнее выражены при высокой концентрации фибриногена. Также при низкой скорости кровотока лейкоциты прилипают к клеткам эндотелия микрососудов, тем самым увеличивая структурную вязкость крови.

Способность эритроцитов изменять свою форму тоже является причиной возникновения **утончения сдвига**, особенно при большом гематокритном числе крови. Средний диаметр красной кровяной клетки человека составляет около 7 мкм, при этом они способны проходить через отверстия диаметром всего лишь 3 мкм. Так как кровь с высоким содержанием эритроцитов движется с прогрессивно нарастающей скоро-

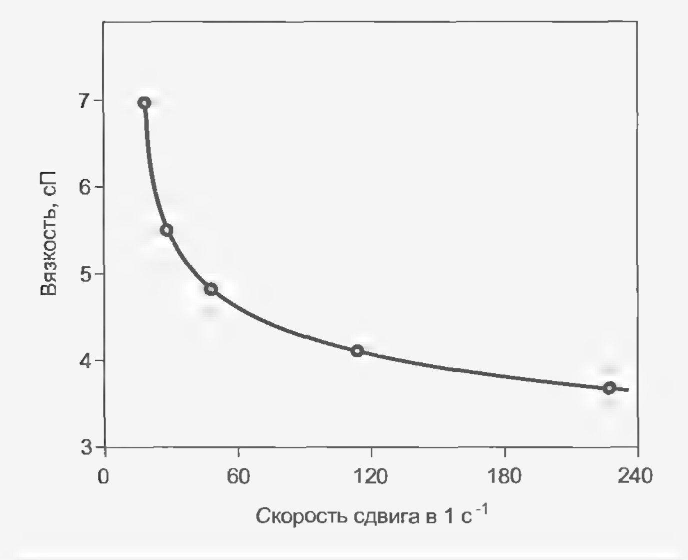


Рис. 47.19. Уменьшение вязкости крови (сП) при увеличении скорости сдвига (с$^{-1}$). Скорость сдвига означает скорость движения одного слоя жидкости относительно соседнего и напрямую зависит от скорости потока (из Amin T.M., Sirs J.A.: *Q. J. Exp. Physiol.* 70:37, 1985)

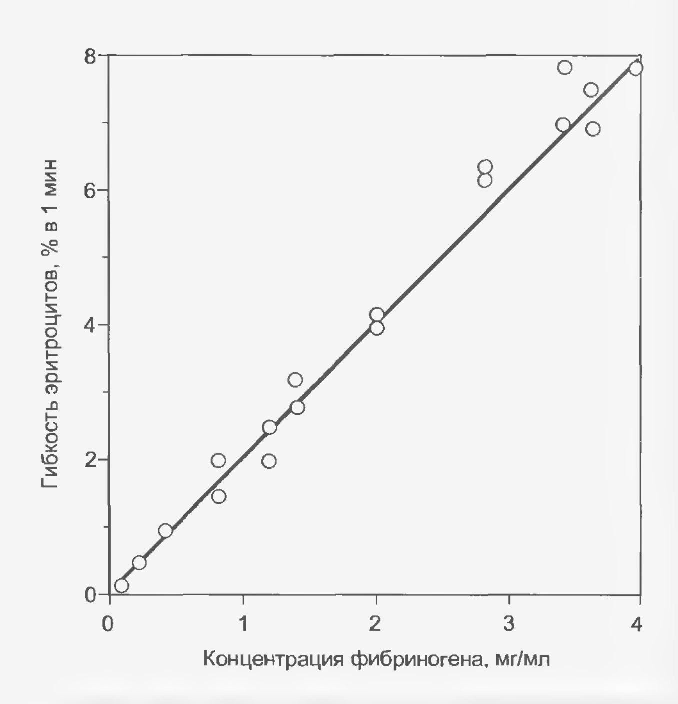


Рис. 47.20. Влияние концентрации фибриногена в плазме на гибкость эритроцитов человека (из Amin T.M., Sirs J.A.: *Q. J. Exp. Physiol.* 70:37, 1985)

стью, эритроциты деформируются все сильнее, что уменьшает структурную вязкость крови. Пластичность эритроцитов человека усиливается при увеличении концентрации фибриногена в плазме (рис. 47.20). Если красные кровяные клетки становятся ригидными, как при некоторых видах **сфероцитарной анемии**, утончение сдвига может быть выражено гораздо слабее

Резюме

1. Сосудистая система состоит из двух главных подразделов, расположенных последовательно (переходящих один в другой): большого круга кровообращения и легочного круга кровообращения.

2. Каждый подраздел включает в себя разные типы кровеносных сосудов (например, артерии, артериолы, капилляры), которые расположены последовательно: одни являются продолжением других. Обычно сосуды одного типа расположены параллельно друг другу.

3. Средняя линейная скорость кровотока (v) в кровеносном сосуде определенного типа прямо пропорциональна общему кровотоку (Q_t), прокачиваемому сердцем, и обратно пропорциональна общей площади поперечного сечения (A) всех параллельных сосудов этого типа (т.е. $v = Q_t/A$).

4. Боковое давление в кровотоке уменьшается по мере увеличения его линейной скорости; уменьшение бокового давления пропорционально квадрату скорости. Эти изменения, впрочем, незначительны, кроме случаев, когда объемная скорость кровотока очень высока.

5. При равномерном и ламинарном потоке в сосудах, более крупных, чем артериолы, объемная скорость кровотока (Q) пропорциональна падению давления (P_i-P_o), происходящему по мере продвижения крови по сосуду, и радиусу (r) в четвертой степени и обратно пропорциональна длине сосуда (l) и вязкости (η) жидкости; т.е. $Q = \pi r^4(P_i-P_o)/8\eta l$ (закон Пуазейля).

6. Общее сопротивление последовательно расположенных сосудов равно сумме сопротивлений отдельных сосудов.

7. У параллельно расположенных сосудов обратная величина общего сопротивления равна сумме обратных величин сопротивлений отдельных сосудов.

8. Поток становится турбулентным: 1) при высокой линейной скорости потока; 2) низкой вязкости жидкости; 3) высокой плотности жидкости; 4) большом диаметре трубки; 5) неровных стенках сосуда.

9. Движение крови в очень маленьких кровеносных сосудах неньютоновское (т.е. закон Пуазейля неприменим).

10. Структурная вязкость крови уменьшается при увеличении скорости сдвига (объемной скорости кровотока) и уменьшении размеров трубки.

Вопросы для повторения

1. Физиолог, занимающийся изучением почек, установил, что среднее артериальное давление у животного под анестезией составляло 100 мм рт. ст., а скорость кровотока в каждой почке была 200 мл/мин. Каково было сопротивление кровотоку в одной и двух почках? Объясните причину расхождения значений сопротивления кровотоку у одной и двух почек.

2. У пациента прослушивается громкий сердечный шум, но клапаны сердца работают нормально. Лабораторные обследования выявили у него наличие серьезной анемии и повышенного сердечного выброса. Действие каких факторов в организме пациента привело к возникновению этого «функционального» шума?

3. Приведите логическое обоснование для назначения лекарственного средства, снижающего сердечный выброс, пациенту с маленькой расслаивающей аневризмой грудной аорты.

4. Почему гематокритное число крови, находящейся в маленьких кровеносных сосудах, таких как артериолы, всегда ниже гематокритного числа крови, находящейся в крупных кровеносных сосудах?



АРТЕРИАЛЬНАЯ СИСТЕМА

Основной функцией артериальной системы большого круга кровообращения и артериальной системы легких является доставка крови в капилляры сосудистого русла всего организма. Артериолы — кровеносные сосуды, которыми заканчивается ветвление артерий. Это сосуды высокого сопротивления, которые регулируют распределение кровотока к различным капиллярам. В силу своей эластичности аорта, легочная артерия и их основные ветви формируют систему сосудов, способных вмещать значительные объемы крови. Эти свойства артериальной системы (эластичность и высокое сопротивление артериол) делают ее похожей на жидкостную систему, называемую **гидравлическим фильтром**, которая способна смягчать колебания кровотока (жидкости). Таким образом, артериальная система организма представляет собой гидравлический фильтр; этот фильтр является аналогом RC-фильтров (сопротивление емкость) в электрических цепях.

Главное преимущество артериальной системы как гидравлического фильтра состоит в том, что она *преобразует прерывистый (пульсирующий) выброс из сердца в непрерывный кровоток через капилляры*. Эта важная функция магистральных эластичных артерий аналогична функции воздушных (компрессорных) камер старинных ручных пожарных насосов. Такая камера содержала значительный объем сжатого воздуха. Когда в нее поступала прерывистая струя воды из пожарной бочки, сжатый воздух, остававшийся над уровнем воды, преобразовывал ее в непрерывный поток на выходе из брандспойта пожарного шланга. Без такой воздушной камеры вода поступала бы рывками, делая борьбу с огнем в лучшем случае неэффективной, а в худшем – опасной.

48.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИДРАВЛИЧЕСКОМ ФИЛЬТРЕ

Роль крупных эластичных артерий в гидравлическом фильтре показана на рис. 48.1. В силу того, что сердце выбрасывает кровь прерывисто, весь объем выброса попадает в артериальную систему в период систолы, которая обычно занимает всего лишь около трети сердечного цикла. Однако, фактически, как показано в гл. 45, бóльшая часть систолического объема в действительности перекачивается в момент короткой фазы быстрого изгнания, которая составляет около половины продолжительности систолы. Лишь незначительная часть энергии сердечного сокращения рассеивается, т.е. переходит в кинетическую энергию движущейся крови к капиллярам во время систолы. Бóльшая часть энергии сохраняется переходит в потенциальную энергию сосудистой стенки за счет ее растяжения кровью, поступившей в аорту при систоле (рис. 48.1, *а* и *б*). Во время диастолы эластичная отдача (т.е. стремление эластичных артериальных стенок вернуться к исходному состоянию) превращает эту потенциальную энергию в кинетическую энергию потока крови, движущегося к капиллярам. Если бы артериальные стенки были жесткими, то кровоток к капиллярам во время диастолы прекращался (рис. 48.1, *в* и *г*).

Гидравлический фильтр уменьшает рабочую нагрузку сердца. Для перекачки пульсирующего кровотока требуется больше усилий, чем для равномерного. Чем более эффективно работает гидравлический фильтр, тем меньше усилий требуется. Простой пример иллюстрирует эту точку зрения.

Рассмотрим сначала равномерный поток жидкости, протекающий со скоростью 100 мл/с через гидравлическую систему с сопротивлением 1 мм рт. ст./ /(мл/с). Такая комбинация скорости потока и сопротивления даст в результате постоянное давление в 100 мм рт. ст., как показано на рис. 48.2, *а*. Если пренебречь некоторой долей инерции, то гидравлическая работа W может быть определена как

$$W = \int_{t_1}^{t_2} P\,dV. \qquad (48.1)$$

Таким образом, каждое бесконечно малое приращение перекачиваемого объема dV умножается на связанное с ним давление P и результат (PdV) интегрируется в течение отрезка времени $t_2 - t_1$, чтобы определить всю работу W.

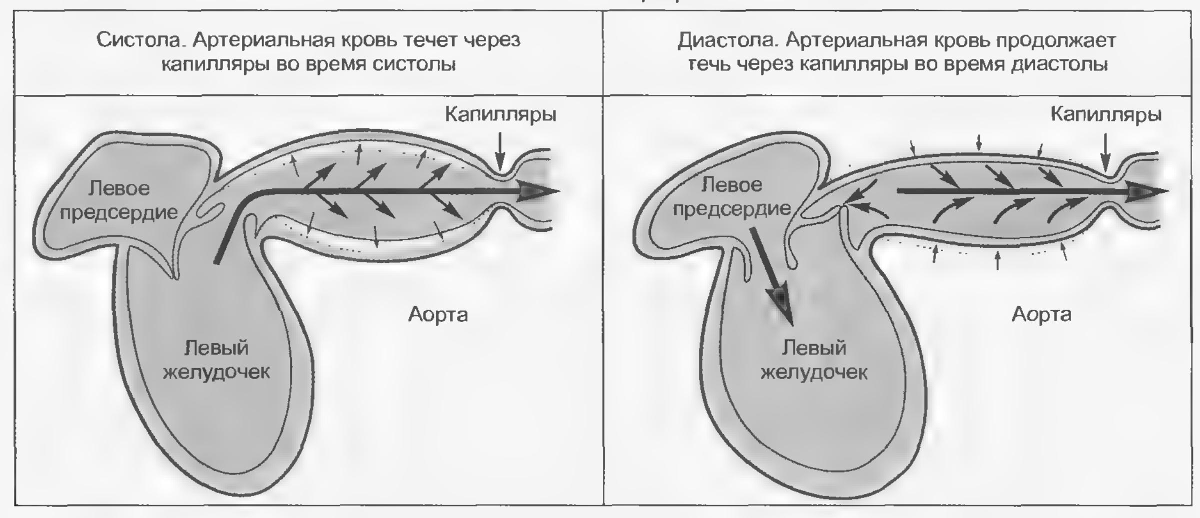
Для равномерного потока

$$W = PV. \qquad (48.2)$$

В примере на рис. 48.2, *а* работа по перекачиванию жидкости за 1 с составит 10 000 мм рт. ст. · мл (или $1{,}33 \cdot 10^7$ дин · см).

Теперь рассмотрим пульсирующий насос, который выдает тот же самый объем в секунду, но перекачивает его с постоянной скоростью за 0,5 с, а затем работает вхолостую в течение второй половины секунды. Следовательно, он качает со скоростью 200 мл/с в течение 0,5 с, как показано на рис. 48.2, *б* и *в*. На рис. 48.2, *б* гидравлическая система (труба) ригидная (жесткая), а жидкость несжимаема, но гидравлическая система обладает тем же сопротивлением, что и на рис. 48.2, *а*. Во время фазы выброса жидкости из насоса (систолы) поток со скоростью 200 мл/с при сопротивлении 1 мм рт. ст. /(мл/с) будет создавать давление в 200 мм рт. ст. Во время фазы запол-

Эластичные артерии



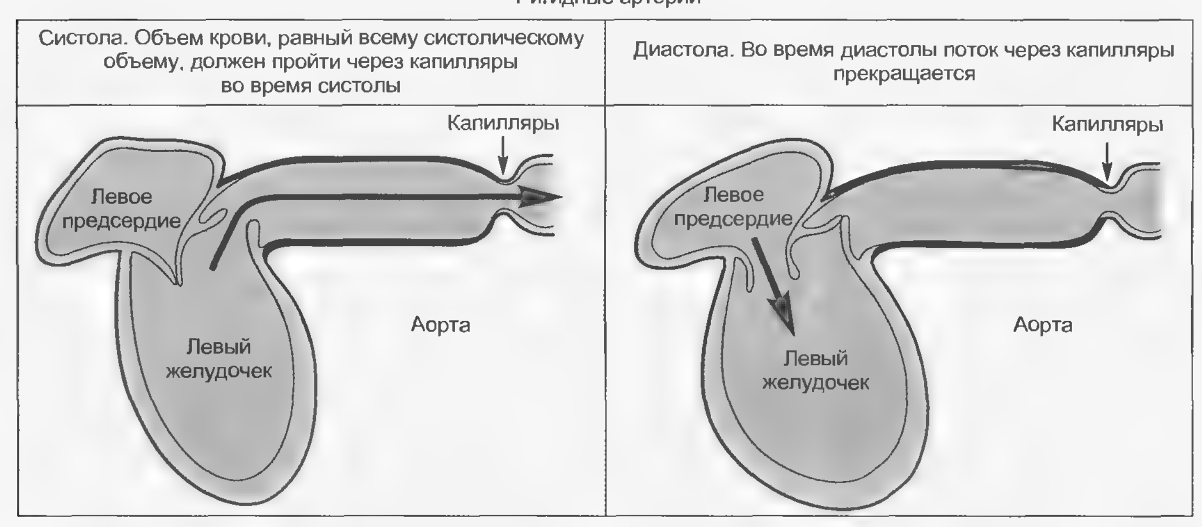
Если артерии в норме эластичны, то во время систолы желудочков в них сохраняется значительная доля систолического объема. Стенки артерий растягиваются

а

Во время диастолы желудочка растянутые стенки артерий стремятся вернуться в исходное состояние. Объем крови, который перемещается вследствие этого, обеспечивает непрерывный кровоток к капиллярам в течение диастолы

б

Ригидные артерии



Если артерии неэластичны, фактически они не могут сохранить систолический объем

в

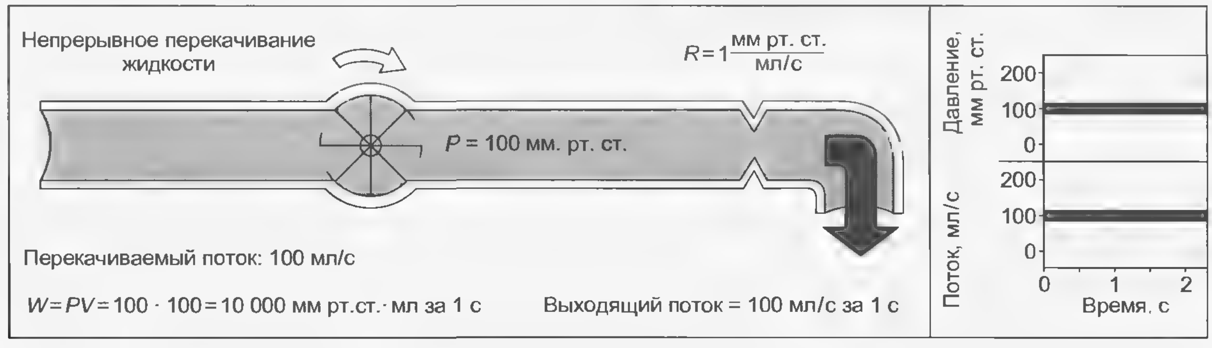
Поскольку ригидные артерии не были растянуты во время систолы, они не могут стремиться вернуться в исходное состояние

г

Рис. 48.1. (*а*— *г*) При номальной эластичности артерий кровь проходит через капилляры в течение всего сердечного цикла. Если артерии ригидны, то кровь проходит через капилляры во время систолы, а во время диастолы кровоток прекращается

нения насоса (диастолы) в этой жесткой гидравлической системе давление будет равно 0 мм рт. ст. Работа, выполненная во время систолы, составит 20 000 мм рт. ст. · мл, что вдвое больше, чем требуемая работа в примере, показанном на рис. 48.2, *а*.

Чем более растяжима система, тем эффективнее работает гидравлический фильтр. Причина в том, что в очень растяжимой системе давление остается фактически постоянным в течение всего цикла (см. рис. 48.2, *в*). Из 100 мл жидкости, перекачанной за 0,5 с систолы, только 50 мл будут пропущены через выходящий конец этой системы, обладающий высоким сопротивлением в течение систолы. Оставшиеся 50 мл во время систолы останутся в растяжимой трубе и вытекут во время диастолы. Следовательно, давление будет фактически постоянным на уровне 100 мм рт. ст. на протяжении всего цикла. Жидкость, перекачанная во время систолы, будет выброшена при давлении, вдвое меньшем, чем то, которое преобладало на рис. 48.2, *б*, и, таким



Поток непрерывный, и давление останется постоянным независимо от растяжимости гидравлической системы

а



Поток (*Q*), образующийся в результате прерывистого перекачивания; он постоянен в течение половины цикла и прекращается в оставшееся время. Трубка жесткая, поэтому поток, образованный в результате перекачивания в момент опускания поршня, должен преодолеть сопротивление на выходе за те же 0,5 с, которые проходят в момент опускания поршня. Насос должен выполнить вдвое большую работу, чем на *а*

б

Прерывистое перекачивание
Эластичная трубка
R = 1 мм рт. ст./мл/с
P = const + 100 мм рт. ст.
Перекачиваемый поток: опускание поршня 200 мл/с за 0,5 с;
подъем поршня 0 мл/с за 0,5 с
W = PV = 100 · 100 = 10 000 мм рт.ст.· мл за 1 с
Выходящий поток = 100 мл/с за 1 с
Давление, мм рт. ст.
200
100
0
Поток, мл/с
200
100
0
0
1
2
Время, с

Насос работает, как на *б*, но труба бесконечно растяжима. В результате работы гидравлического фильтра давление распределяется идеально, а именно, является постоянным; поток, преодолевающий сопротивление, также постоянный. Работа равна работе, показанной на *а*

в

Рис. 48.2. (*а*—*в*) Взаимодействие между давлением и потоком жидкости для трех гидравлических систем. В каждой общая скорость потока жидкости составляет 100 мл/с, а сопротивление — 1 мм рт. ст./(мл/с)

образом, работа будет вдвое меньше. При почти идеальном гидравлическом фильтре, как показано на рис. 48.2, *в*, работа будет идентична той, которая бывает при равномерном движении потока жидкости (см. рис. 48.2, *а*).

Функция гидравлического фильтра, выполняемая артериальной системой большого и малого кругов кровообращения, является промежуточной между функциями системы с ригидными трубками, показанной на рис. 48.2, *б*, и системы с идеально растяжимыми трубками, представленной на рис. 48.2, *в*. В норме дополнительная работа, обусловленная прерывистым характером сердечной деятельности, которая при постоянном кровотоке не требуется, составляет до 35 % для правого желудочка и до 10 % для левого. Однако эти соот-

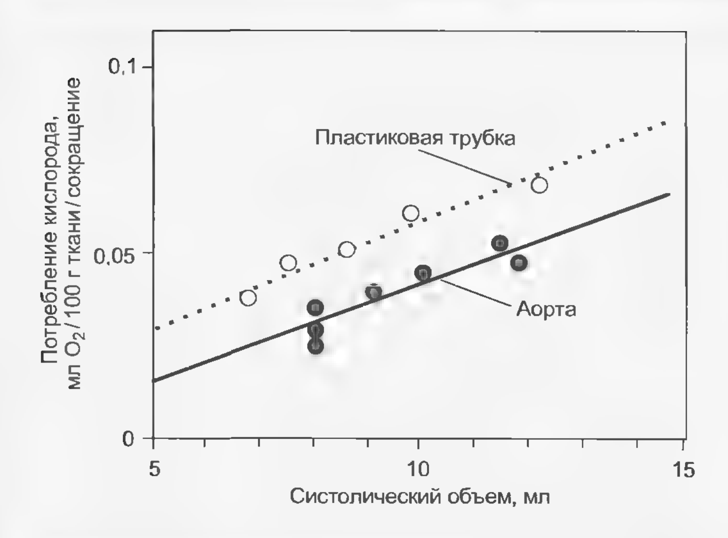


Рис. 48.3. Зависимость между потреблением кислорода миокардом (мл/100 г/сокращение) и систолическим объемом (мл) у собак, находившихся под анестезией, у которых сердечный выброс мог перекачиваться левым желудочком через аорту или жесткую пластиковую трубку в периферические артерии (модификация по Kelly R.P., Tunin R., Kass D.A.: *Circ. Res.* 71:490, 1992 с разрешения American Heart Assoctation)

ношения изменяются при изменении частоты сердечных сокращений, сопротивления периферических сосудов и растяжимости артерий.

При жестких трубках в гидравлической системе требуется больше энергии для перекачки жидкости. Требования к увеличению затрат энергии сердцем, обусловленные жесткостью (ригидностью) артериальной системы, демонстрируются в эксперименте, результаты которого показаны на рис. 48.3. У группы собак, находившихся под анестезией, сердечный выброс из левого желудочка проходил либо естественным путем (через аорту), либо отводился в жесткую пластиковую трубку, соединенную с периферическими артериями. Было обнаружено, что общее периферическое сопротивление фактически идентично и не зависит от пути, избранного для прохождения крови. Данные (см. рис. 48.3), полученные на примере одного из животных, показывают, что при любой величине систолического объема потребление миокардом кислорода было значительно больше, когда кровоток направляли в пластиковую трубку, чем когда он проходил через аорту. Это увеличение поглощения кислорода указывает на то, что левый желудочек должен увеличить расход энергии на перекачку крови через менее эластичную трубку по сравнению с более эластичным сосудом.

48.2. ЭЛАСТИЧНОСТЬ АРТЕРИЙ*

Хороший способ определить эластичные свойства артериальной стенки — рассмотреть соотношение между давлением и объемом в аорте. Для получения кривых, изображенных на рис. 48.4, были извлечены аорты во время вскрытия трупов людей разных возрастных групп. Все ветви аорты были перевязаны, и соответствующие объемы жидкости введены в эту закрытую эластичную систему так же, как соответствующее количество воды можно было бы ввести в резиновый (надувной) шар. После каждого приращения объема измеряли давление в аорте. На рис. 48.4 кривая, которая показывает отношение объема к давлению в младшей возрастной группе (кривая *a*), сигмовидная. Хотя

* В системе кровообращения важнее знать отношение общего количества крови, которую может вместить весь определенный отдел сосудистой системы, к дискретному подъему артериального давления каждый раз на каждый 1 мм рт. ст., чем знать растяжимость каждого отдельного сосуда этого отдела. Эта величина называется **compliance** соответствующего отдела системы кровообращения.

Compliance — это специфический параметр, который был введен для характеристики механических свойств стенок сосудов различных отделов системы кровообращения; он представляет собой отношение dV/dP, т.е. дискретное увеличение объема крови в сосуде к увеличению развиваемого при этом давления. Российские исследователи обычно не используют этот параметр; однако только с его помощью можно оценить состояние сосудов различных отделов системы кровообращения у человека или животного.

С одной стороны, в сосудах артериальной системы находится много эластичных волокон, поэтому говорят, что эти сосуды эластичны. Однако численной характеристики, определяющей эластичность сосудов, в аналитическом виде не существует. С другой стороны, в сосудах венозной системы эластичных волокон гораздо меньше. Поэтому применительно к ним говорят о растяжимости. Однако и для этого термина нет численной характеристики.

В эксперименте для определения степени эластичности или растяжимости силу, с которой фрагмент растягиваемого сосуда, жестко закрепленного с одной стороны, тянет штырь механоэлектрического преобразователя, стремясь вернуться в исходное состояние, измеряют в ньютонах. Однако при работе на целом организме такой подход оценки механического состояния артерий и вен невозможен, особенно при исследованиях артериальной и венозной систем или их участков. Косвенно механическое состояние сосуда или артериальной или венозной систем можно оценить через их емкость для крови. Это крайне неудачный подход, так как у артерий и вен разные механические свойства. Именно поэтому был предложен универсальный способ оценки механического состояния сосуда (его эластичности или растяжимости) посредством изучения отношения приращения объема крови в сосуде к увеличению развиваемого при этом давления или, иначе, dV/dP. Именно это отношение и называется compliance: с его помощью можно численно описать механические свойства артериальной и венозной систем или их отдельных сосудов у человека. Другими словами, появляется возможность связать эластичность с растяжимостью и представить эти параметры в универсальном численном виде, что позволяет проводить определенные сравнения.

Compliance артерий и вен различается из-за разных механических свойств стенок этих сосудов, например, compliance вен приблизительно в 20 раз больше, чем артерий. Разумеется, механические свойства артерий и вен различаются из-за разной морфологической структуры этих сосудов. Применительно к артериальной системе величина compliance, т.е. dV/dP, определяемая механическими свойствами артерий, позволяет превращать пульсирующий кровоток в крупных артериях в непрерывный, определять величину пульсового давления и скорость достижения величины среднего давления. Применительно к венозной системе величина compliance определяется механическими свойствами вен.

Compliance равно dV/dP и определяет механические свойства того или иного отдела сосудистой системы. В принципе, compliance косвенно является мерой растяжимости всего определенного отдела сосудистой системы. Однако растяжимость и compliance совершенно различны. Непосредственно растяжимость сосудов (vascular distensibility) определяется как увеличение объема, деленное на увеличение давления, которое умножено на исходный объем (*прим. ред.*).

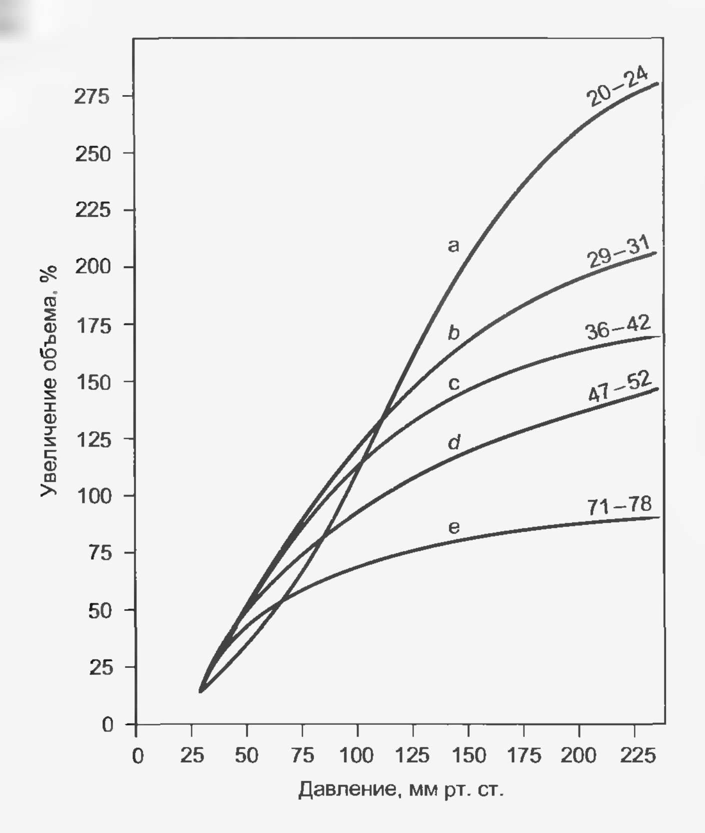


Рис. 48.4. Зависимость давления и объема в аорте, установленная на аортах человека, полученных при аутопсии от людей разных возрастных групп (возраст указан в правой части каждой кривой) (переснято с Hallock P., Benson I. C.: *J. Clin. Invest.* 16:595, 1937)

Хотя она почти по всему своему протяжению близка к линейной, ее крутизна у верхнего и нижнего концов снижается. Compliance аорты в любой точке кривой отражается ее наклоном dV/dP в этой точке. Таким образом, у молодых людей compliance (dV/dP) аорты наименьший как при очень высоком, так и очень низком давлении и наиболее выражен при уровне давления от 75 до 140 мм рт. ст., преобладающем у здоровых людей. Такие последовательные изменения, вызванные увеличением объема жидкости, напоминают знакомые изменения compliance, с которыми сталкивается каждый, кому доводилось надувать воздушный шар. Наибольшие затруднения при проталкивании воздуха внутрь шара происходят на начальном этапе надувания и при приближении его объема к наибольшему, как раз перед тем, как шар лопнет. В середине процесса надувания воздушный шар относительно легко надувается, т. е. он очень растяжим.

По мере старения людей кривые соотношения объема и давления в их артериальных системах сдвигаются вниз, крутизна наклона этих кривых уменьшается (см. рис. 48.4). Таким образом, при любом давлении, превышающем 80 мм рт. ст., compliance артериальных сосудов с возрастом снижается. Такие изменения compliance — проявление увеличивающейся ригидности системы **(атеросклероза)**, которая вызывается прогрессирующими изменениями в коллагеновых и эластичных составляющих артериальных стенок.

Показатели влияния возраста людей на эластические характеристики артериальной системы, как показано на рис. 48.4, были получены при исследованиях аорт, извлеченных при вскрытии. Наличия возрастных изменений также были подтверждены ультразвуковым обследованием живых людей. Эти исследования показывают, что увеличение диаметра аорты в результате каждого сердечного сокращения гораздо меньше у пожилых людей, чем у молодых (рис. 48.5). Влияние старения на модуль эластичности, E_p, аорты у здоровых людей показано на рис. 48.6. Этот модуль определяется как

$$E_p = \Delta P/(\Delta D/D), \qquad (48.3)$$

где ΔP пульсовое давление в аорте (т. е. изменение давления в аорте в течение сердечного цикла; см. рис. 48.7); ΔD — максимальное изменение диаметра аорты в течение сердечного цикла; D — средняя величина диаметра аорты в течение сердечного цикла.

Частичное изменение диаметра аорты ($\Delta D/D$) в течение сердечного цикла отражает изменение ее объема

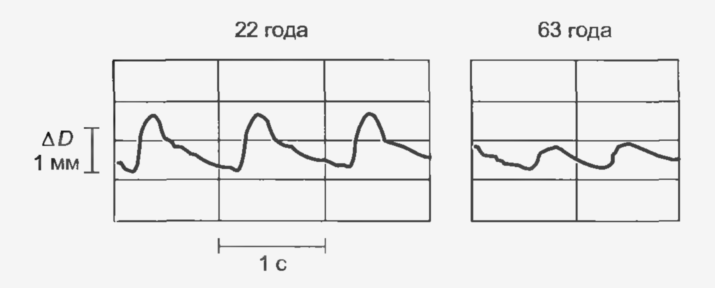


Рис. 48.5. Пульсирующие изменения диаметра, измеренные с помощью ультразвука у 22 и 63-летнего мужчин (переснято из Imura T. et al: *Cardiovasc. Res.* 20:208, 1986)

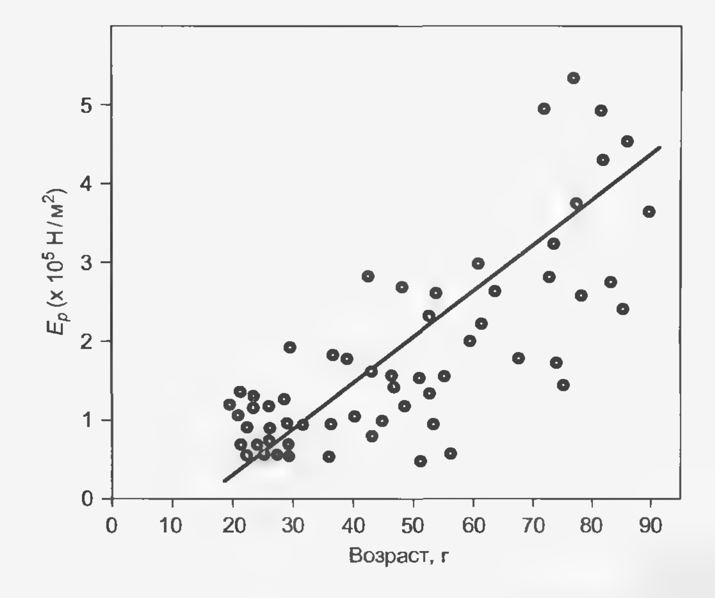


Рис. 48.6. Влияние возраста на модуль эластичности (E_p) брюшного отдела аорты в группе людей, состоящей из 61 чел. (переснято из Imura T. et al: *Cardiovasc. Res.* 20:208, 1986)

во время того, как левый желудочек выбрасывает свой объем крови в аорту при каждой систоле. Таким образом, E_p обратно пропорционален compliance, который представляет собой отношение ΔV к ΔP. Следовательно, и увеличение эластического модуля с возрастом (см. рис. 48.6), и уменьшение compliance по мере старения (см. рис. 48.4) отражают повышение жесткости стенок артерий по мере старения.

48.3. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВЕЛИЧИНУ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Факторы, определяющие величину артериального давления, невозможно оценить с абсолютной точностью. Однако измерение артериального давления у пациентов является рутинной процедурой, которая позволяет получить полезную информацию о состоянии их сердечно-сосудистой системы. В этой связи мы приводим упрощенное описание основных факторов, влияющих на артериальное давление. Во-первых, мы проанализируем причины, обусловливающие величину среднего артериального давления, которое представляет собой среднее давление между двумя временными точками (рис. 48.7). Систолическое (максимальное) и диастолическое (минимальное) артериальное давление в пределах сердечного цикла (см. рис. 48.7) будет в этом случае принято за верхний и нижний пределы периодических колебаний относительно этого среднего давления. И, наконец, мы обсудим изменения артериальные давления по мере продвижения пульсовой волны от начала аорты к капиллярам.

В нашем обсуждении мы произвольно делим факторы, определяющие артериальное давление, на «физические» и «физиологические» (рис. 48.8). Физические факторы связаны с механическими свойствами жидкости, в то время как физиологические отражают

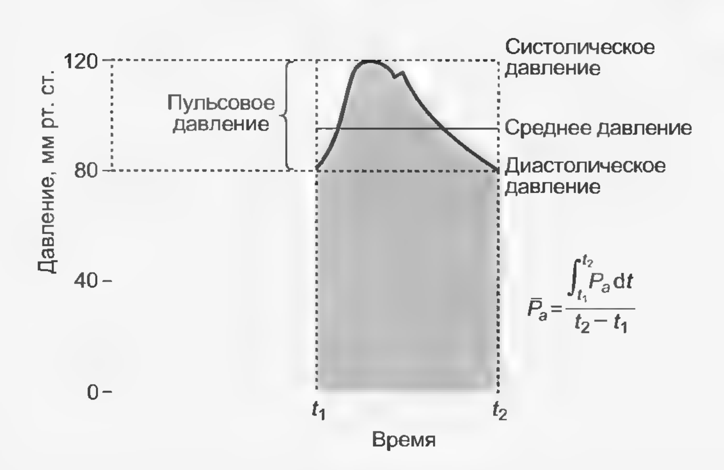


Рис. 48.7. Артериальное систолическое, диастолическое, пульсовое и среднее давления. Среднее артериальное давление ($\bar{P}_a$) представляет собой площадь только под кривой артериального давления (область, окрашенная в розовый цвет и ограниченная снизу пунктирной линией, обозначающей уровень диастолического давления), деленную на длительность сердечного цикла (t_2 — t_1)

определенные свойства сердечно-сосудистой системы живых людей. Поскольку мы рассматриваем артериальную систему как статическую эластическую, то единственными двумя физическими факторами, которые мы будем учитывать, будут объем жидкости (т.е. объем крови) внутри артериальной системы и compliance (т.е. механические свойства стенки сосуда, отражающие его эластические характеристики). Мы учтем и некоторые (определенные) физиологические факторы: сердечный выброс (который равен частоте сердечных сокращений, умноженной на систолический объем) и периферическое сопротивление. Они, как будет показано, действуют через один или оба физических фактора.

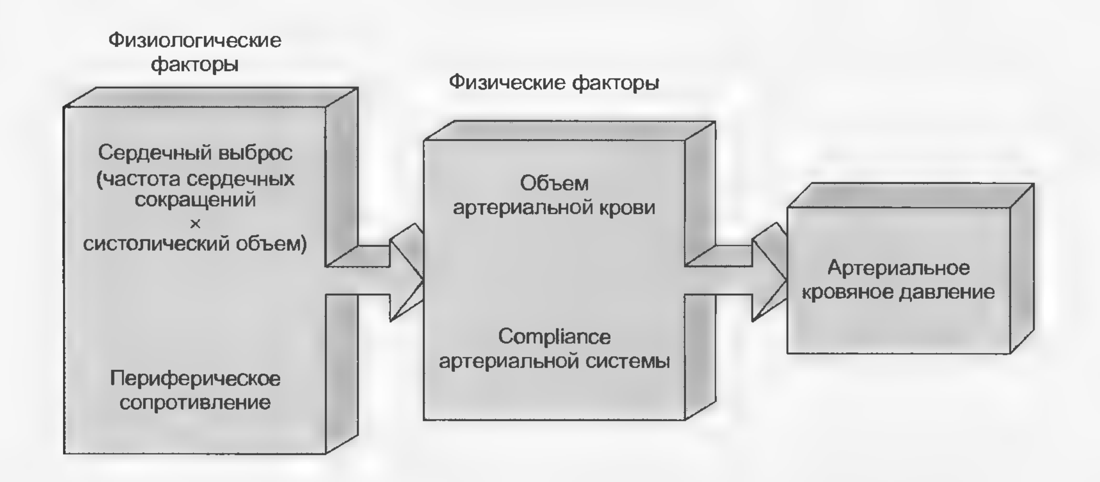


Рис. 48.8. Артериальное кровяное давление прямо зависит от двух главных физических факторов: объема артериальной крови и compliance артериальной системы. В свою очередь, на эти физические факторы влияют определенные физиологические факторы, а именно, частота сердечных сокращений, систолический объем, сердечный выброс (частота сердечных сокращений × систолический объем) и периферическое сопротивление

48.3.1. Среднее артериальное давление

Среднее артериальное давление $\bar{P}_a$ можно определить с помощью кривой артериального давления, измерив площадь, расположенную под ней, и разделив эту площадь на соответствующий интервал времени, как показано на рис. 48.7. Также $\bar{P}_a$ можно рассчитать с достаточной степенью точности, измерив систолическое (P_s) и диастолическое (P_d) давления на основе следующей формулы:

$$\bar{P}_a = P_d + (P_s - P_d)/3. \qquad (48.4)$$

Как отмечено выше, мы полагаем, что среднее артериальное давление зависит только от двух физических факторов: среднего объема крови и compliance артериальной системы (см. рис. 48.8). Артериальный объем (V_a), в свою очередь, зависит от скорости притока крови (Q_h) в артерии из сердца (сердечный выброс) и скорости, с которой кровь вытекает из артерий (Q_r) через сосуды сопротивления (периферический отток). Математически такие взаимосвязи могут быть выражены как

$$\mathrm{d}V_a/\mathrm{d}t = Q_h - Q_r. \qquad (48.5)$$

Уравнение в действительности является выражением закона сохранения массы. Оно подтверждает, что изменение объема артериальной крови в единицу времени ($\mathrm{d}V_a/\mathrm{d}t$) представляет собой разницу между скоростью, при которой сердце перекачивает кровь в артериальную систему (Q_h) и скоростью, при которой кровь вытекает из артериальной системы через сосуды сопротивления (Q_r). Если приток крови в артериальную систему превышает отток, то объем крови в ней увеличивается, артериальные стенки растягиваются в большей степени и давление повышается. Противоположная ситуация складывается, когда отток крови из артериальной системы превышает ее приток. Когда приток крови в артериальную системы равен оттоку, артериальное давление остается постоянным. Изменение давления в ответ на изменение сердечного выброса может быть лучше понято при рассмотрении простого примера, который приведен ниже в рамке.

Допустим, что в контрольных условиях сердечный выброс равен 5 л/мин, а среднее артериальное давление ($\bar{P}_a$) – 100 мм рт. ст. (рис. 48.9, *а*). Из определения общего периферического сопротивления

$$R = (\bar{P}_a - \bar{P}_{ra})/Q_r. \qquad (48.6)$$

Если $\bar{P}_{ra}$ (среднее давление в правом предсердии) ничтожно мало по сравнению с $\bar{P}_a$, тогда

$$R = \bar{P}_a/Q_r. \qquad (48.7)$$

Следовательно, в этом примере сопротивление R составляет 100/5 или 20 мм рт. ст./(л/мин). Теперь допустим, что сердечный выброс Q_h резко возрос до 10 л/мин (рис. 48.9, *б*). В этот момент $\bar{P}_a$ останется неизменным. Поскольку скорость оттока крови, которая вытекает из артериальной системы (Q_r), зависит от $\bar{P}_a$ и R, Q_r также останется поначалу неизменной. Следовательно, Q_h, равная теперь 10 л/мин, превысит Q_r, которая все еще равна лишь 5 л/мин. Это повысит средний объем артериальной крови ($\bar{V}_a$). Из уравнения 48.5 следует, что если Q_h больше Q_r, то $\mathrm{d}\bar{V}_a/\mathrm{d}t$ больше 0, что означает увеличение объема.

Поскольку $\bar{P}_a$ зависит от среднего объема артериальной крови $\bar{V}_a$ и артериального compliance C_a, увеличение $\bar{V}_a$ вызовет увеличение $\bar{P}_a$. По определению,

$$C_a = \mathrm{d}V_a/\mathrm{d}\bar{P}_a. \qquad (48.8)$$

Если поменять части уравнения местами и разделить их на $\mathrm{d}t$, то

$$\mathrm{d}V_a/\mathrm{d}t = C_a \mathrm{d}P_a/\mathrm{d}t. \qquad (48.9)$$

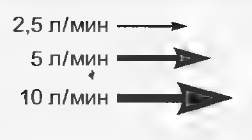
Из уравнения 48.5 мы можем заменить $Q_h - Q_r$ на $\mathrm{d}\bar{V}_a/\mathrm{d}t$ в уравнении 48.9. Следовательно,

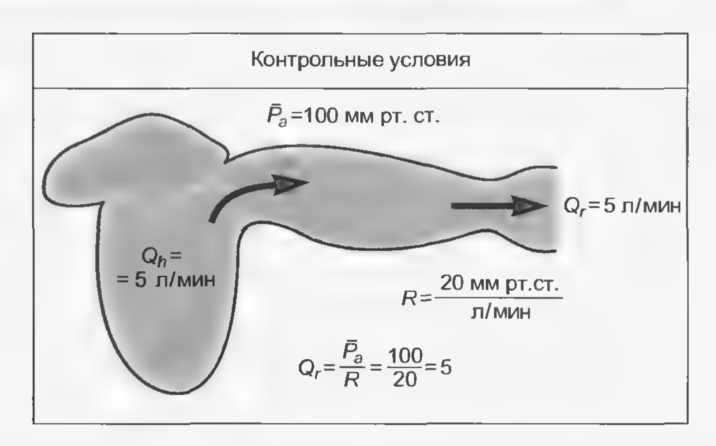
$$\mathrm{d}\bar{P}_a/\mathrm{d}t = (Q_h - Q_r)/C_a. \qquad (48.10)$$

Отсюда $\bar{P}_a$ повысится, если $Q_h > Q_r$, понизится, если $Q_h < Q_r$, и останется постоянным, если $Q_h = Q_r$.

В примере, когда сердечный выброс (Q_h) неожиданно возрос до 10 л/мин, среднее артериальное давление ($\bar{P}_a$) продолжает повышаться до тех пор, пока сердечный выброс превосходит скорость оттока крови (Q_r) из артериальной системы. Уравнение 48.7 показывает, что скорость оттока крови из артериальной системы не достигнет 10 л/мин до тех пор, пока среднее артериальное давление не увеличится до 200 мм рт. ст., и так долго, пока периферическое сопротивление (R) останется постоянным и равным 20 мм рт. ст./(л/мин). Отсюда по мере того, как среднее артериальное давление приближается к 200 мм рт. ст., скорость оттока крови из артериальной системы сравняется с сердечным выбросом и среднее артериальное давление будет подниматься очень медленно. Но если сердечный выброс возрастает первично, он значительно превосходит скорость оттока крови из артериальной системы, и, следовательно, среднее артериальное давление резко увеличивается. Кривая соотношения «давление – время» на рис. 48.10 показывает, что независимо от величины артериального compliance (C_a) наклон кривой постепенно уменьшается по мере подъема давления и приближается к своему окончательному асимптотическому значению (равновесие).

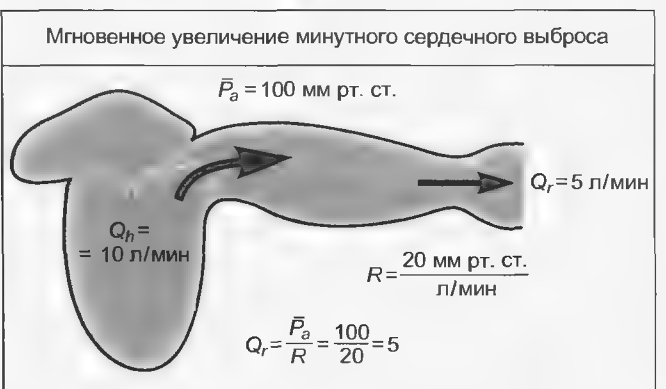
Более того, высшая точка, которую среднее артериальное давление достигнет при равновесии, независима от эластических характеристик артериальных стенок (см. рис. 48.10). Мы убедились, что при равновесии среднее артериальное давление должно достигнуть такого уровня, при котором скорость оттока крови из артериальной системы будет равна сердечному выбросу (скорости притока крови в артериальную систему). Уравнение 48.6 показывает, что сердечный выброс зависит только от градиента давления и сопротивления кровотоку. Отсюда compliance определяет лишь скорость, при которой будет достигнут новый уровень значения равновесия среднего артериально-

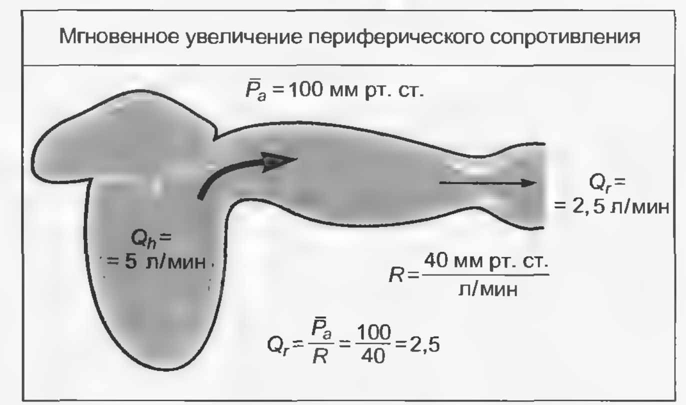




(а) В условиях контроля Q_h=5 л/мин, $\bar{P}_a$ = 100 мм рт.ст. и R=20 мм рт. ст./(л/мин). Q_r должно быть равно Q_h, и, следовательно, средний объем крови ($\bar{V}_a$) в артериях останется постоянным от одного сердечного сокращения до другого





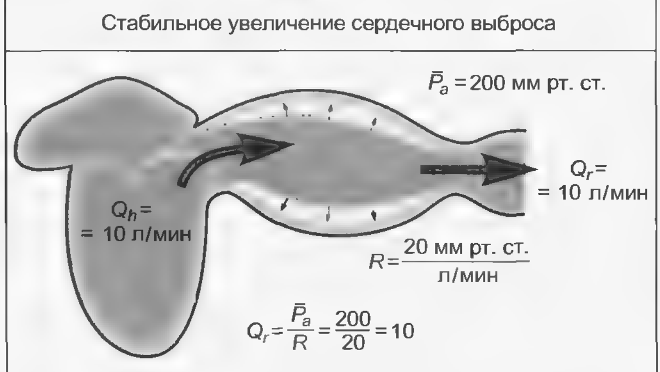


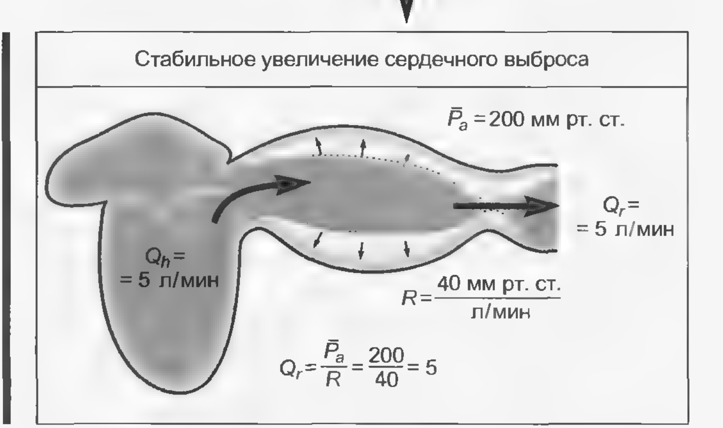
(б) Если Q_h внезапно увеличивается до 10 л/мин, то в первый момент будет превышать Q_r, и, следовательно, $\bar{P}_a$ начнет быстро подниматься

(г) Если R внезапно увеличивается до 40 мм рт.ст./(л/мин), Q_r резко понижается, и, следовательно, Q_h превышает его. Таким образом, $\bar{P}_a$ будет прогрессивно повышаться









(в) Расхождение между величинами Q_h и Q_r прогрессивно увеличивает объем артериальной крови до тех пор, пока $\bar{P}_a$ не достигнет уровня 200 мм рт. ст.

(д) Превышение Q_h по отношению к Q_r ведет к накоплению крови в артериях. Кровь продолжает аккумулироваться до тех пор, пока $\bar{P}_a$ не поднимется до уровня 200 мм рт. ст

Рис. 48.9. Взаимосвязь среднего артериального давления ($\bar{P}_a$) и скорости притока крови в артериальную систему из сердца (Q_h), скорости оттока крови из артериальной системы (Q_r) и периферического сопротивления (R) в контрольных условиях (*а*), в ответ на увеличение сердечного выброса (*б* и *в*) и в ответ на увеличение периферического сопротивления (*г и д*)

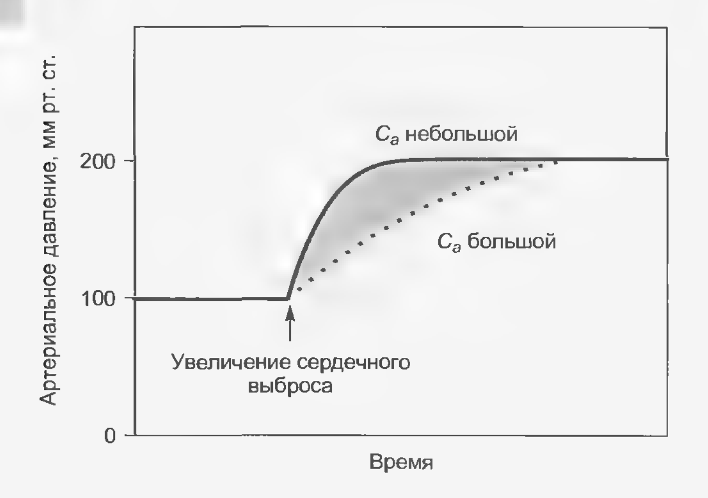


Рис. 48.10. Если сердечный выброс внезапно увеличивается, compliance артериальной системы (C_a) определяет скорость, с которой среднее артериальное давление достигнет своего нового повышенного значения, но не определяет его новую величину

го давления, как показано на рис. 48.10. Когда compliance мал (жесткие сосуды), относительно небольшой прирост среднего объема артериальной крови (вызванный временным превышением сердечного выброса над скоростью оттока крови из артериальной системы) значительно увеличивает среднее артериальное давление. Следовательно, среднее артериальное давление быстро достигает своего нового равновесного уровня. Наоборот, если compliance большой, то значительные объемы крови могут быть вмещены в артериальную систему при относительно малых изменениях давления. Поэтому новое значение равновесия среднего артериального давления достигается с более медленной скоростью.

48.3.2. Периферическое сопротивление

Те же самые доводы теперь можно использовать для описания изменений среднего артериального давления, которые сопутствуют изменениям периферического сопротивления. Пусть контрольные условия будут такими же, как и в предыдущем примере, т. е. $Q_h = 5$ л/мин, $\bar{P}_a = 100$ мм рт. ст., $R = 20$ мм рт. ст./(л/мин) (см. рис. 48.9, *а*). Затем пусть R внезапно повысится до 40 мм рт. ст. /(л/мин) (см. рис. 48.9, *г*). В течение короткого времени $\bar{P}_a$ будет оставаться не измененным. При $P_a = 100$ мм рт. ст. и $R = 40$ мм рт. ст. /(л/мин) $Q_r = \bar{P}_a/R = 2{,}5$ л/мин. Если бы Q_h оставалась постоянной при 5 л/мин, она была больше Q_r и, следовательно, $\bar{V}_a$ увеличивалась. Отсюда $\bar{P}_a$ поднималось бы до тех пор, пока не достигло 200 мм рт. ст. (см. рис. 48.9, *д*). На этом уровне $Q_r = 200/40 = 5$ л/мин, что равняется Q_h. $\bar{P}_a$ тогда останется на этом новом уровне равновесия до тех пор, пока Q_h и R снова не поменяют своих значений.

Эти примеры, следовательно, указывают на то, *что уровень среднего артериального давления зависит от двух физиологических факторов: сердечного выброса и периферического сопротивления* (рис. 48.11). Не имеет значения, вызваны ли изменения сердечного выброса изменением скорости сердечных сокращений или систолического объема, или и тем, и другим. Любые изменения в скорости сердечных сокращений, которые уравновешиваются противоположными изменениями систолического объема, не изменят сердечный выброс, поэтому среднее артериальное давление не изменится.

48.3.3. Артериальное пульсовое давление

Артериальное пульсовое давление определяется как разница между систолическим и диастолическим давлениями. Следующие рассуждения продемонстрируют, что *артериальное пульсовое давление является функцией только одного физиологического фактора, а именно, систолического объема*, который и будет определять изменение артериального объема крови (физический фактор) в течение систолы желудочков. Этот физический фактор плюс второй физический фактор (артериальный compliance) будут определять артериальное пульсовое давление (см. рис. 48.11).

Систолический объем

Влияние изменения систолического объема на пульсовое давление можно проанализировать при

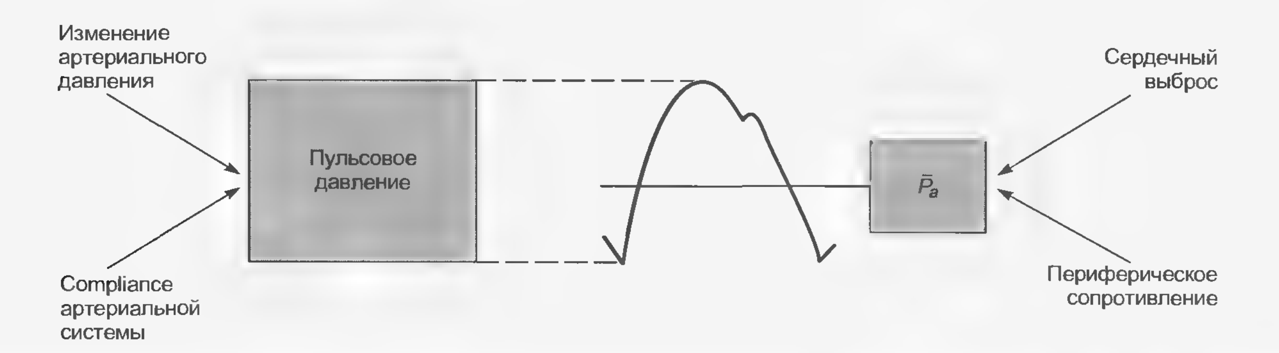


Рис. 48.11. Два физиологических фактора, определяющих величину среднего артериального давления ($\bar{P}_a$): сердечный выброс и общее периферическое сопротивление. Два физических фактора, определяющих величину пульсового давления: compliance артериальной системы (C_a) и изменение объема артериальной крови

условиях, когда артериальный compliance (C_a) остается фактически постоянным при достаточно большом разбросе давления. В примере, приведенном ниже и показанном на рис. 48.12, мы допускаем, что C_a остается постоянным при всем диапазоне давлений и объемов.

При устойчивых условиях артериальное кровяное давление человека колеблется в пределах некоего усредненного значения (а именно, $\bar{P}_a$ на рис. 48.12), которое, как было объяснено ранее, целиком зависит от сердечного выброса и периферического сопротивления. Это среднее артериальное давление соответствует некоему среднему объему артериальной крови, $\bar{V}_a$. Координаты ($\bar{P}_a$, $\bar{V}_a$) (точка $\bar{a}$ на графике) представляют среднее артериальное давление и объем, преобладающие при имеющихся сердечном выбросе и периферическом сопротивлении. Во время диастолы желудочков происходит периферический отток крови из артериальной системы. В то же самое время кровь из желудочков не поступает в артериальную систему. В результате P_a и V_a уменьшаются до минимальных величин P_1 и V_1, т. е. как раз тех величин, которые предшествуют следующему вентрикулярному выбросу. Тогда P_1, по определению, — **диастолическое давление**.

В ходе фазы быстрого изгнания систолы объем крови, попадающий в артериальную систему, превосходит объем, который покидает ее через артериолы (см. гл. 45). Артериальное давление и объем, таким образом, поднимаются от точки a_1 к точке a_2 на рис. 48.12. Максимальный артериальный объем V_2 достигается в конце фазы быстрого изгнания (см. рис. 45.10) и соответствует наивысшему показателю давления P_2, которое является **систолическим давлением**.

Пульсовое давление представляет собой разность между систолическим и диастолическим давлениями ($P_2 - P_1$ на рис. 48.12). Пульсовое давление можно также представить в терминах концепции **приращения артериального объема** ($V_2 - V_1$). Это увеличение *равно объему крови, выбрасываемому в аорту левым желудочком во время фазы быстрого изгнания, минус объем крови, который вытекает из артерий и сосудов системы микроциркуляции во время той же фазы сердечного цикла*. Пульсовое давление соответствует этому приращению объема. Например, если здоровое сердце сокращается с нормальной частотой, увеличение объема в ходе фазы быстрого изгнания составляет большую часть систолического объема (около 80 %). Именно это приращение объема, которое быстро увеличивает объем артериальной крови от V_1 до V_2, является причиной резкого подъема давления и, следовательно, причиной повышения артериального давления от диастолического до систолического уровня (от P_1 до P_2 на рис. 48.12). В течение оставшейся части сердечного цикла отток крови на периферию из артериальной системы сильно превосходит сердечный выброс. В течение диастолы желудочков сердечный выброс равен нулю. Таким образом, уменьшение объема артериальной крови является причиной снижения объема и давления от точки a_2 назад к точке a_1.

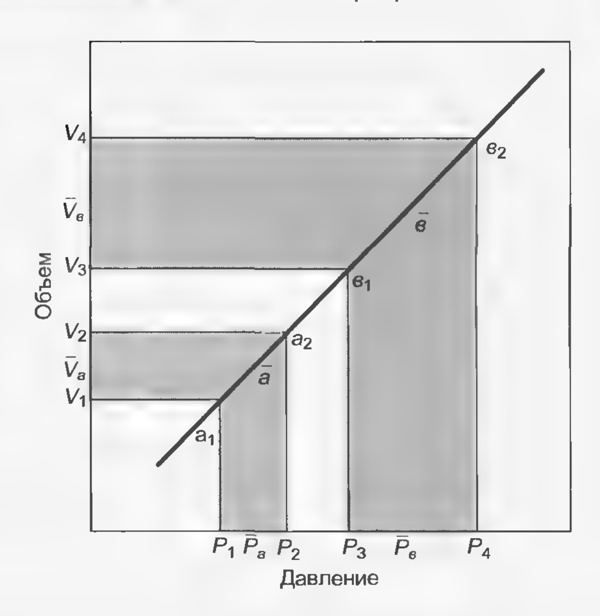


Рис. 48.12. Влияние изменения систолического объема на пульсовое давление в системе, в которой compliance артериальной системы остается постоянным по сравнению с преобладающими пределами давления и объемов. Большее приращение объема $((V_4 - V_3) > (V_2 - V_1))$ приводит к большему увеличению среднего давления ($P_в > P_a$) и большему пульсовому давлению $((P_4 - P_3) > (P_2 - P_1))$

Если систолический объем теперь удвоен в то время, как частота сердечных сокращений и периферическое сопротивление остаются постоянными, среднее артериальное давление увеличивается вдвое до $\bar{P}_в$ на рис. 48.12. Теперь артериальное давление будет колебаться при каждом сердечном сокращении в пределах этого нового значения. Нормальное здоровое сердце выбрасывает этот увеличенный систолический объем, в основном, во время фазы быстрого изгнания сердечного цикла; продолжительность этой фазы приблизительно такая же, как при более низком систолическом объеме. Поэтому приращение артериального объема $V_4 - V_3$ составит значительную долю нового систолического объема, и, следовательно, увеличение объема будет приблизительно вдвое больше, чем предыдущее увеличение объема ($V_2 - V_1$). Если compliance остается постоянным, большее приращение объема найдет свое отражение в пульсовом давлении ($P_4 - P_3$), приблизительно вдвое большем, чем исходные показатели пульсового давления ($P_2 - P_1$). Анализ рис. 48.12 показывает тот факт, что когда и среднее, и пульсовое давления увеличиваются, подъем систолического давления (от P_2 к P_4) превосходит подъем диастолического (от P_1 до P_3).

Анализ артериального пульсового давления важен для понимания систолического объема крови человека при условии, что compliance артериальной системы в основе своей соответствует норме. Пациенты с тяжелой **застойной сердечной недостаточностью** или перенесшие тяжелую гемморагию часто имеют пониженное артериальное пульсовое давление, потому что у них систолический объем необычайно мал. Напротив, люди с большим систоличе-

ским объемом, что бывает при **недостаточности аортальных клапанов**, склонны к повышенному пульсовому давлению. Подобным же образом хорошо тренированные спортсмены в состоянии покоя имеют тенденцию к большому систолическому объему, поскольку частота сердечных сокращений у них обычно низкая; удлиненный период наполнения желудочков вынуждает их перекачивать большой систолический объем и, следовательно, их пульсовое давление повышено.

Артериальный compliance

Compliance артериальной системы также оказывает влияние на пульсовое давление. Чтобы увидеть, как это происходит, сравните соответствующее действие приращения объема (V_2-V_1 на рис. 48.13) у молодого (кривая *A*) и пожилого (кривая *B*) людей. Пусть сердечный выброс и общее периферическое сопротивление будут одинаковыми у обоих; отсюда $\bar{P}_a$ будет одинаковым. Рис. 48.13 показывает, что то же самое приращение объема (V_2-V_1) станет причиной увеличения пульсового давления (P_4-P_1) в менее эластичных артериях пожилого человека, чем в более эластичных артериях молодого (P_3-P_2). Причина подобного различия показана на рис. 48.2. Пониженный compliance артериальной системы стимулирует большую рабочую нагрузку на левый желудочек у пожилого человека, чем у молодого, даже если систолические объемы, общее периферическое сопротивление и среднее артериальное давление равны у обоих.

Мы можем наблюдать то же самое действие на величину пульсового давления на рис. 48.14, где показано, как изменения compliance артериальной системы и периферического сопротивления R_p воздействуют на величину артериального давления на изолированном препарате сердца кошки. По мере того, как compliance был снижен от 43 до 14, а затем до 3,6 единиц, пульсовое давление значительно возросло. Однако в отличие от нашего примера на человеке, когда систолический объем удерживался на постоянном уровне, этот объем в опыте на сердце кошки уменьшался, поскольку уменьшался compliance (не проиллюстрировано). Это изменение систолического объема является причиной того, что среднее артериальное давление не может оставаться постоянным при различных значениях артериального compliance. Влияние изменения периферического сопротивления на артериальное пульсовое описано в следующем подразделе.

Общее периферическое сопротивление и артериальное диастолическое давление

Клиницисты часто утверждают, что общее периферическое сопротивление, главным образом, изменяет величину диастолического артериального давления, но так ли это на самом деле? Чтобы проанализировать данное утверждение, давайте, прежде всего, представим, что общее периферическое сопротивление увеличилось у человека, чья артериальная система характеризуется кривой P_a: V_a, которая фактически линейна при широком диапазоне значений давления и объемов, как показано на рис. 46.15, *а*. Если частота сердечных сокращений и систолический объем остаются неизменными, тогда увеличение общего периферического сопротивления, соответственно, вызовет подъем среднего артериального давления ($\bar{P}_a$) соразмерно (от $\bar{P}_2$ до $\bar{P}_5$). Если приращения объема артериальной крови (V_2-V_1 и V_4-V_3) равны на обоих уровнях общего периферического сопротивления, то

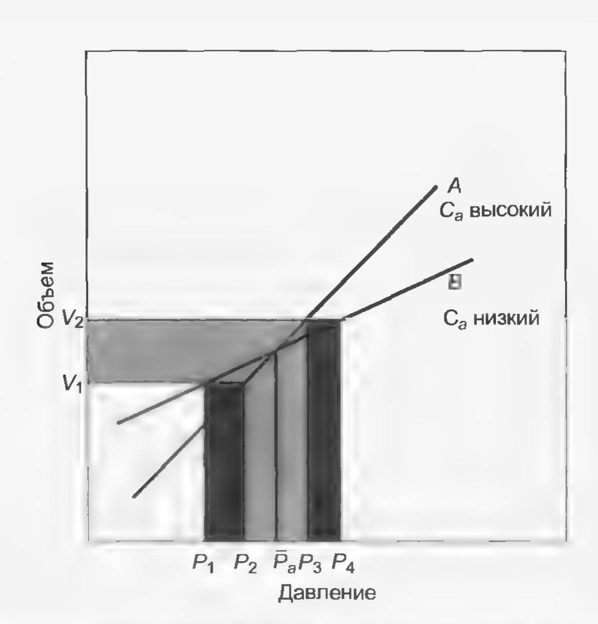


Рис. 48.13. Для приведенного приращения объема (V_2-V_1) уменьшенный compliance артериальной системы (compliance *B* < < compliance *A*) приводит к увеличению пульсового давления ((P_4-P_1) > (P_3-P_2))

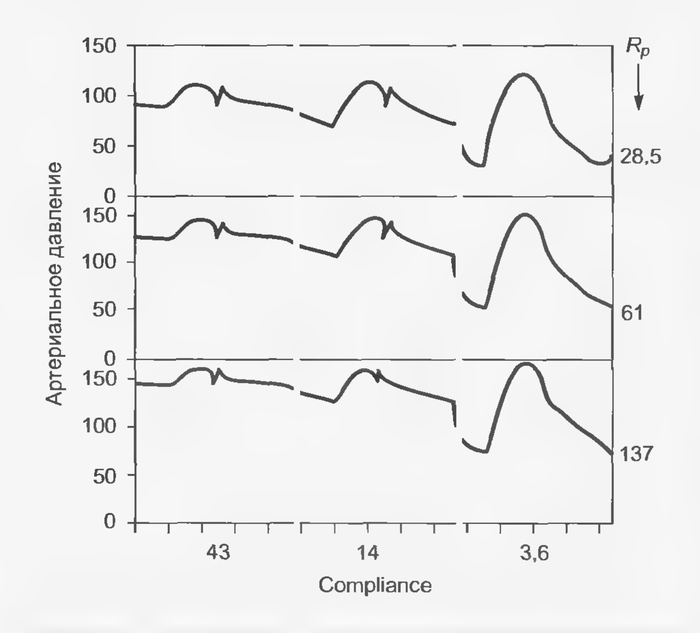


Рис. 48.14. Изменения давления в аорте, вызванные изменениями compliance артериальной системы и периферическим сопротивлением (R_p) на изолированном препарате сердца кошки (переснято из Elizinga G., Westerhof N.: *Circ. Res.* 32:178, 1973 с разрешения American Heart Assotiation)

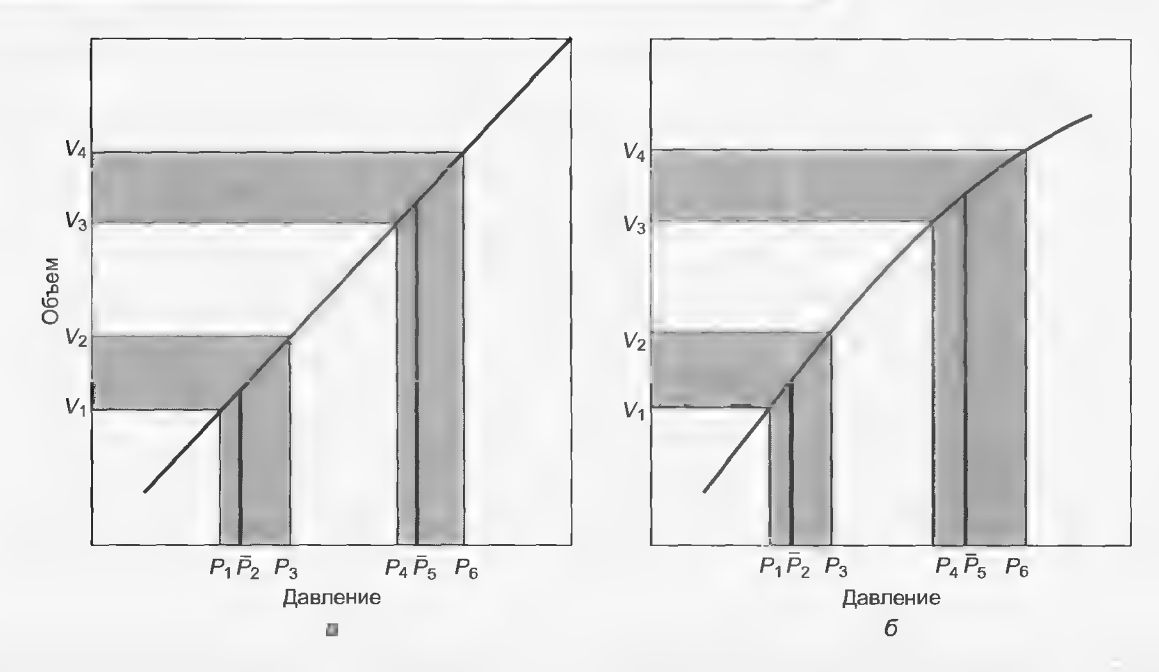


Рис. 48.15. Сравнение влияний заданных изменений периферического сопротивления на пульсовое давление, когда кривая «давление—объем» для артериальной системы имеет прямолинейную (*а*) либо криволинейную (*б*) зависимость. Приращение артериального объема одинаково для обоих случаев $((V_4 - V_3) = (V_2 - V_1))$

значения пульсового давления ($P_3 - P_1$ и $P_6 - P_4$) также будут равны. Отсюда систолическое (P_6) и диастолическое (P_4) давления увеличатся на равные величины от прежних контрольных значений (P_3 и P_1). Поэтому мы можем уверенно заявить, что вышеуказанное утверждение клиницистов не достоверно, поскольку в отсутствии обусловленных давлением изменений compliance артериальной системы увеличение периферического сопротивления не будет по-разному влиять на уровни систолического и диастолического давлений.

При хронической гипертензии, состоянии, характеризуемом устойчивым подъемом общего периферического сопротивления, кривая P_a: V_a напоминает показанную на рис. 48.15, *б*. Изменяющийся наклон кривой демонстрирует, что артерии менее эластичны при более высоких значениях артериального давления, чем при более низких. Любое приращение объема крови в артериальной системе вызовет большее увеличение давления (т.е. большее пульсовое давление), когда артерии более жесткие (ригидные), чем когда они более эластичны. Отсюда подъем артериального систолического давления ($P_6 - P_3$) превысит увеличение артериального диастолического давления ($P_4 - P_1$). Таким образом, если артерии становятся заметно менее эластичными при подъеме артериального давления, из-за увеличения периферического сопротивления систолическое давление поднимается выше, чем диастолическое.

Эти гипотетические изменения в артериальном давлении очень похожи на те, которые наблюдались у пациентов с гипертензией. У пациентов диастолическое давление действительно повышается, но обычно не больше, чем на 10—40 мм рт. ст. от нормального среднего уровня 80 мм рт. ст. Однако нередко систолическое давление поднимается на 50—100 мм рт. ст. от нормального среднего уровня 120 мм рт. ст. Сочетание увеличения сопротивления и уменьшения compliance артериальной системы показано на рис. 48.14 сдвигом в направлении от верхней левой к нижней правой панели: т.е. и среднее, и пульсовое давления значительно увеличены. Эти результаты также совпадают с изменениями в систолическом и диастолическом артериальных давлениях, показанных на рис. 48.15, *б*.

48.3.4. Кривые периферического артериального давления

Выброс систолического объема крови в аорту, заполненную кровью (которая, как любая жидкость, не сжимается), вызывает повышение давления и, следовательно, радиальное растяжение стенок восходящей части аорты. Эта волна повышенного давления распространяется вниз по аорте и ее ответвлениям гораздо быстрее, чем сама кровь. Этой волной давления является пульс, который можно определить пальпацией периферической артерии.

Скорость распространения волны повышенного давления изменяется обратно пропорционально compliance артериальной системы. Точные измерения скорости распространения пульсовой волны позволили получить ценную информацию относительно эластических характеристик артериальной системы. В основном, скорость распространения увеличивается с возрастом человека, подтверждая наблюдения о том, что артерии становятся менее эластичными в процес-

се старения организма (см. рис. 48.4 и 48.6). Скорость распространения пульсовой волны также прогрессивно возрастает по мере того, как пульсовая волна распространяется от восходящей части аорты к периферии. Это увеличение скорости отражает снижение compliance сосудистой системы в более дистальных отделах по сравнению с более проксимальными участками артериальной системы. Такое пространственное изменение compliance подтверждается прямым измерением.

Контур кривой артериального давления меняется по мере перемещения волны вниз по артериальной системе. Это проявляется в виде изменений конфигурации кривой пульса на удаленных участках, что показано на рис. 48.16. Независимо от того что увеличивается задержка в возникновении начала фазы подъема давления, три основных изменения происходят с контуром кривой пульса по мере того, как волна давления распространяется к отдаленным областям. Во-первых, систолические участки волны давления становятся более узкими и увеличиваются. На кривых на рис. 48.16 систолическое давление на уровне колена на 39 мм рт. ст. больше, чем давление, зарегистрированное на уровне дуги аорты. Во-вторых, высокочастотные составляющие пульса, такие как выемка (которая появляется в конце периода изгнания крови из желудочка), уменьшаются и вскоре исчезают. В-третьих, горб (бугорок) может появиться на диастолическом участке волны давления в той точке, рядом с которой изначально возникает выемка. Эти изменения кривой пульса отчетливо заметны у молодых людей, но с возрастом они менее выражены. У пожилых пациентов пульсовая волна может распространяться фактически неизмененной от восходящей аорты к периферии.

Постепенное исчезновение высокочастотных компонентов артериального пульса, по большей части, порождено вязкостно-эластичными свойствами артериальных стенок. Ряд факторов, включая отражение волны и резонанс, сужение сосудов и изменения в скорости распространения волны, вызванные колебаниями давления, вносят свой вклад в формирование пиков кривой артериального пульса.



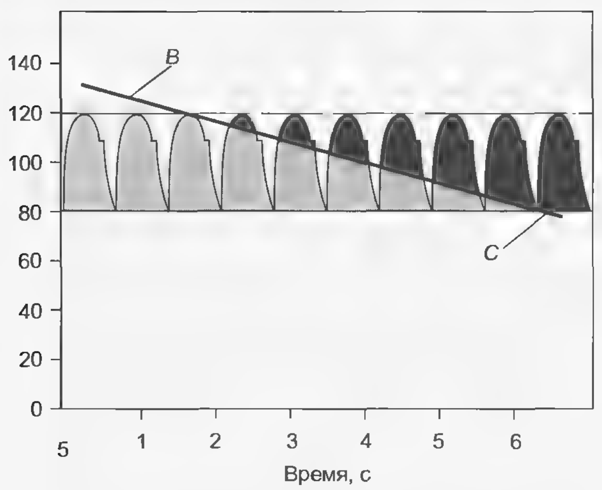
Рис. 48.16. Кривые артериального давления, зарегистрированные на различных участках артериальной системы собаки, находившейся под воздействием анестезии (из Remington J. W., O'Brien L. T.: *Am. Physiol.* 218:437, 1970)

48.4. ИЗМЕРЕНИЕ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛЮДЕЙ

В больничных отделениях интенсивной терапии артериальное кровяное давление можно измерять **прямым способом** с помощью тензометрических датчиков, вводя иглы или катетеры в периферические артерии пациентов. В обычных условиях, однако, давление крови определяют **непрямым способом** с помощью **сфигмоманометра**. Прибор состоит из относительно жесткой манжеты, сделанной обычно из плотного материала, внутри которой находится резиновый надувной вкладыш. Манжетой охватывают конечность (обычно плечо выше локтевого сгиба); надувной вкладыш оказывается между манжетой и кожей прямо над артерией, которая будет подвергнута сдавливанию. Артерия пережимается в результате надувания резинового вкладыша с помощью резиновой груши для нагнетания воздуха до величины, превосходящей артериальное систолическое давление. Давление воздуха во вкладыше измеряется при помощи ртутного или анероидного манометра. Давление в надувном вкладыше снижается со скоростью 2—3 мм рт. ст. в 1 с через игольчатый клапан в надувной груше (рис. 48.17).

Когда показатели кровяного давления измеряют в области плеча, систолическое давление может быть определено путем пальпации лучевой артерии на запястье (**метод пальпации**). Пока давление в надувном вкладыше превышает уровень систолического давления, пульс не прощупывается. По мере падения давления чуть ниже систолического уровня (рис. 48.17, *а*) порция крови на пике систолы проходит через плечевую артерию под манжетой и на запястье будет прощупываться слабый пульс.

Аускультативный метод -- более чувствительный и, следовательно, более точный способ измерения систолического давления. Он также позволяет определить уровень диастолического давления. Врач прослушивает с помощью фонендоскопа, приложенного к коже, антикубитальную область над плечевой артерией. До тех пор, пока давление в надувном вкладыше превышает систолическое, плечевая артерия перекрыта и никаких звуков не слышно (рис. 48.17, *б*). Когда давление сжатого воздуха в надувном вкладыше падает чуть ниже систолического (120 мм рт. ст. на рис. 48.17, *а*), небольшая порция крови преодолевает давление в манжете и появляются слабые, едва слышные звуки при каждом ударе сердца (называемые **тонами Короткова**). Давление, при котором отмечается самый первый звук, и является **систолическим**. Оно обычно точно соответствует показателям систолического давления, измеренным прямым способом.



Предположим, что артериальное кровяное давление измеряется у пациента, чье кровяное давление равно 120/80 мм рт.ст. Изменение давления в манжете, охватывающей плечо выше локтевого сгиба, представлено на рисунке наклоной линией. Давление в манжете снижают от значений, превышающих 120 мм рт. ст. (точка *B*), до значения ниже 80 мм рт. ст. (точка *C*) примерно за 6 с

а



Когда давление в манжете превосходит систолическое артериальное давление (120 мм рт. ст.), кровь не поступает через участок артерии под манжетой и никаких звуков нельзя услышать с помощью фонендоскопа, расположенного на руке ниже манжеты

б



Когда давление в манжете опускается ниже диастолического артериального давления, артериальный кровоток под ней становится непрерывным и никаких звуков не слышно. Когда давление в манжете принимает значение между 120 и 80 мм рт. ст., порции крови при каждом сокращении сердца проходят через участок артерии, лежащий под манжетой, и с помощью фонендоскопа прослушиваются тоны Короткова

в

Рис. 48.17. (*а—в*) Измерение артериального кровяного давления при помощи сфигмоманометра

По мере того как давление сжатого воздуха в манжете продолжает снижаться, большие порции крови проникают под нее при каждом сокращении сердца и звуки становятся громче. Когда давление сжатого воздуха приближается к диастолическому, тоны Короткова становятся глуше. Когда же давление сжатого воздуха падает чуть ниже диастолического уровня (80 мм рт. ст. на рис. 48.17, *а*), звуки исчезают; величина давления в этой точке соответствует величине **диастолического давления**. Тоны Короткова возникают из-за прерывистых толчков крови, которая проходит под манжетой и сталкивается со статическим столбом крови ниже манжеты; удар и турбулентность порождают улавливаемые слухом вибрации. Как только давление сжатого воздуха становится меньше диастолического, кровоток в плечевой артерии становится непрерывным и звуки больше не прослушиваются (рис. 48.17, *в*).

Резюме

1. Артерии не только обеспечивают течение крови от сердца к капиллярам, но и вмещают некоторый объем крови, выбрасываемой в течение каждой сердечной систолы. Таким образом, кровоток постоянно продолжается через капилляры во время сердечной диастолы.

2. Процесс старения организма снижает compliance артериальной системы.

3. Чем менее эластичны артерии, тем большую работу должно выполнять сердце для перекачки сердечного выброса.

4. Изменение среднего артериального давления прямо зависит от величины сердечного выброса и общего периферического сопротивления.

5. Артериальное пульсовое давление прямо зависит от величины систолического объема, но обратно пропорционально compliance артериальной системы.

6. Характер волны системного артериального давления изменяется по мере ее распространения от восходящего участка аорты к периферии. Высокочастотные компоненты пульсовой волны сглаживаются, компоненты ее давления во время желудочковой систолы увеличиваются; в начальном диастолическом компоненте волны появляется горб.

7. Когда кровяное давление измеряется с помощью сфигмоманометра: а) систолическое давление определяется появлением звука, который порождают порции крови, проходящие через сжатую артерию по мере того, как давление воздуха в манжете снижается ниже наивысшей точки артериального давления; б) диастолическое давление определяется при исчезновении звука по мере того, как кровоток через артерию становится равномерным, когда давление в манжете снижается ниже уровня минимального артериального давления.

Вопросы для повторения

1. Почему пациенту с нормальными сердечным выбросом и общим периферическим сопротивлением, но с генерализованным атеросклерозом сосудистой системы требуется больший коронарный кровоток, чем пациенту со здоровой артериальной системой?

2. Чем будут отличаться величины систолического, диастолического и среднего артериального давлений хорошо тренированного атлета в состоянии покоя при частоте сердечных сокращений 45 ударов в минуту от тех же величин у нетренированного человека того же возраста и с таким же сердечным выбросом и общим периферическим сопротивлением, также в покое, но при частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту?

3. У двух людей 20 и 70 лет сердечный выброс, частота сердечных сокращений и общее периферическое сопротивление одинаковы при стандартных условиях. Представьте, что каждый из них принял сосудосуживающий препарат в одинаковой дозировке и это увеличило их общее периферическое сопротивление на величину, равную 50 %, но не повлияло на сердечный выброс или частоту сердечных сокращений. Какие изменения в систолическом, диастолическом и среднем артериальном давлениях у каждого из этих людей вы будете ожидать?

4. Левый желудочек пациента с недостаточностью аортальных клапанов выбрасывает 100 мл крови во время систолы, но 30 мл поступает обратно во время диастолы. Отсюда чистый систолический объем пациента (т.е. количество крови, перекачанное через сосудистую сеть при каждом ударе сердца) составляет 70 мл. Если бы его частота сердечных сокращений была 70 ударов в минуту, то сердечный выброс составил бы 4,9 л/мин. Какие были бы значения систолического, диастолического и среднего артериального давлений этого пациента по сравнению с этими же показателями давления у здоровых людей без заболеваний аортальных клапанов, но с такими же сердечным выбросом, частотой сердечных сокращений и общим периферическим сопротивлением, как и у пациента с недостаточностью аортальных клапанов?



49 ГЛАВА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ И ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Кровеносная система предназначена для снабжения тканей тела кровью в количествах, которые отвечают их потребностям в кислороде и питательных веществах. Капилляры, чьи стенки состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, позволяют осуществлять быстрый обмен газами, водой и растворенными веществами с внутритканевой жидкостью. Мышечные артериолы — главные **сосуды сопротивления** – регулируют региональный кровоток капиллярного русла. Венулы и вены служат, прежде всего, коллекторными каналами и депонирующими, или **емкостными, сосудами**.

Лимфатическая система состоит из лимфатических сосудов, узлов и лимфоидной ткани. Эта система транспортирует жидкость и белки, которые вышли из крови, в вены для рециркуляции в кровеносной системе. В этой главе подробно рассматривается сеть как самых мелких сосудов тела, так и лимфатических сосудов.

49.1. МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ

Микроциркуляция представляет собой циркуляцию крови по самым мелким сосудам тела: артериолам, капиллярам и венулам. Артериолы, диаметр которых приблизительно колеблется в пределах от 5 до 100 мкм, состоят из толстого слоя гладких мышц, тонкого адвентициального слоя и эндотелиальной выстилки (см. рис. 43.1). Артериолы непосредственно дают начало капиллярам (от 5 до 10 мкм в диаметре) или в некоторых тканях метартериолам* (от 10 до 20 мкм в диаметре), которые затем дают начало капиллярам (рис. 49.1). Метартериолы могут идти в обход капиллярного русла и, таким образом, служить в качестве магистральных путей к венулам или в качестве прямых каналов снабжения капиллярного русла. Анастомозы часто образуются как между артериолами и между венулами, так и в капиллярной сети. Артериолы, которые непосредственно дают начало капиллярам, регулируют кровоток через эти капилляры посредством увеличения или уменьшения своего диаметра. Капилляры формируют взаимосвязанную сеть из трубок с различной протяженностью со средней длиной от 0,5 до 1 мм.



Рис. 49.1. Комплексный схематичный рисунок микроциркуляции Гладкомышечные волокна изображены в виде округлых структур на артериоле и венуле, а волокна симпатического нерва — в виде ветвящихся сплошных линий. Стрелки указывают направление кровотока

49.1.1. Функциональные свойства капилляров

Распределение капилляров в разных тканях различно. В метаболически активных тканях, таких как сердечная и скелетная мышцы и железистые структуры, плотность капилляров высока. В менее активных тканях, таких как подкожная клетчатка или хрящ, плотность капилляров низка.

Диаметр капилляров также варьируется. У некоторых из них диаметры меньше, чем у эритроцитов. Чтобы пройти через эти крошечные капилляры, эритроцитам необходимо временно деформироваться. В норме эритроциты достаточно эластичны и легко меняют свою форму с тем, чтобы соответствовать размерам мелких капилляров.

Кровоток в капиллярах не однороден и зависит в основном от степени сокращения артериол. Средняя скорость кровотока в капиллярах приблизительно 1 мм/с, однако она может изменяться от нуля до нескольких миллиметров в секунду в одном и том же сосуде в течение короткого периода времени. Эти изменения капиллярного кровотока могут быть нерегулярными или ритмическими. Ритмические колебания кровотока в капиллярах вызваны сокращением и расслаблением (**сосудодвигательной реакцией**) прекапиллярных сосудов (т.е. артериол и мелких артерий).

Сосудодвигательная реакция до некоторой степени является собственной сократительной активностью

---

* Метартериолы выполняют две функции: 1) шунта между артериолами и венулами; 2) шунта между истинными капиллярами, так как кровь из истинных капилляров входит и выходит из них (*прим. ред.*).

гладкой мышцы сосуда и не зависит от внешнего сигнала. Кроме того, изменения в **трансмуральном давлении** (разности между внутрисосудистым и внесосудистым давлениями) влияют на состояние сжатия прекапиллярных сосудов. Увеличение трансмурального давления, вызвано ли оно увеличением венозного давления или расширением артериол, приводит к сокращению терминальных артериол в месте перехода в капилляры. Уменьшение трансмурального давления вызывает прекапиллярную релаксацию сосуда. Гуморальные и, возможно, нервные факторы также воздействуют на сосудодвигательную реакцию. Например, когда прекапиллярные сосуды сокращаются в ответ на увеличенное трансмуральное давление, контрактильный ответ может быть подавлен и сосудодвигательная реакция уничтожена. Это влияние осуществляется метаболическими (гуморальными) факторами, когда доставка кислорода становится слишком низкой, чтобы обеспечить потребности паренхиматозной ткани, как это происходит в мышце при физической нагрузке.

Хотя уменьшение трансмурального давления вызывает релаксацию терминальных артериол, кровоток через капилляры, очевидно, не может увеличиваться, если уменьшение внутрисосудистого давления вызвано сильным сжатием материнских артериол, метартериол или мелких артерий. Крупные артериолы и метартериолы также проявляют сосудодвигательную реакцию. Однако в фазу их сокращения просвет сосуда обычно полностью не закрывается, и они не останавливают кровоток, в то время как сокращение терминальных артериол может его останавливать (рис. 49.2). Таким образом, *скорость кровотока в капиллярах может быть изменена сокращением и релаксацией мелких артерий, артериол и метартериол.*

Так как кровоток через капилляры обеспечивает обмен газами и растворенными веществами между кровью и тканью, он был назван **обменным кровотоком**, тогда как кровоток в обход капилляров при перемещении из артериального к венозному отделу кровообращения был назван **не относящимся к обмену**, или **шунтирующим**, **кровотоком** (см. рис. 49.1). В некоторых областях тела (например, кончики пальцев, уши) существуют истинные **артериовенозные шунты**. Однако у многих тканей, например мышечной, данные об анатомических шунтах отсутствуют. Не относящийся к обмену кровоток может происходить даже при отсутствии этих шунтов: он был назван **физиологическим шунтированием** кровотока. Физиологическое шунтирование — результат возросшего кровотока через предварительно открытые капилляры как при неизмененном, так и при увеличенном количестве закрытых капилляров. В тканях, которые имеют метартериолы, не относящийся к обмену кровоток может быть непрерывным от артериолы до венулы при низкой метаболической активности, когда многие прекапиллярные сосуды закрыты. Когда в этих тканях метаболическая активность увеличивается, открывается большее количество прекапиллярных сосудов. Кровь, проходящая через метартериолы, тогда легкодоступна для капиллярной перфузии.

Истинные капилляры лишены гладкой мускулатуры и поэтому не способны к активному сокращению. Однако

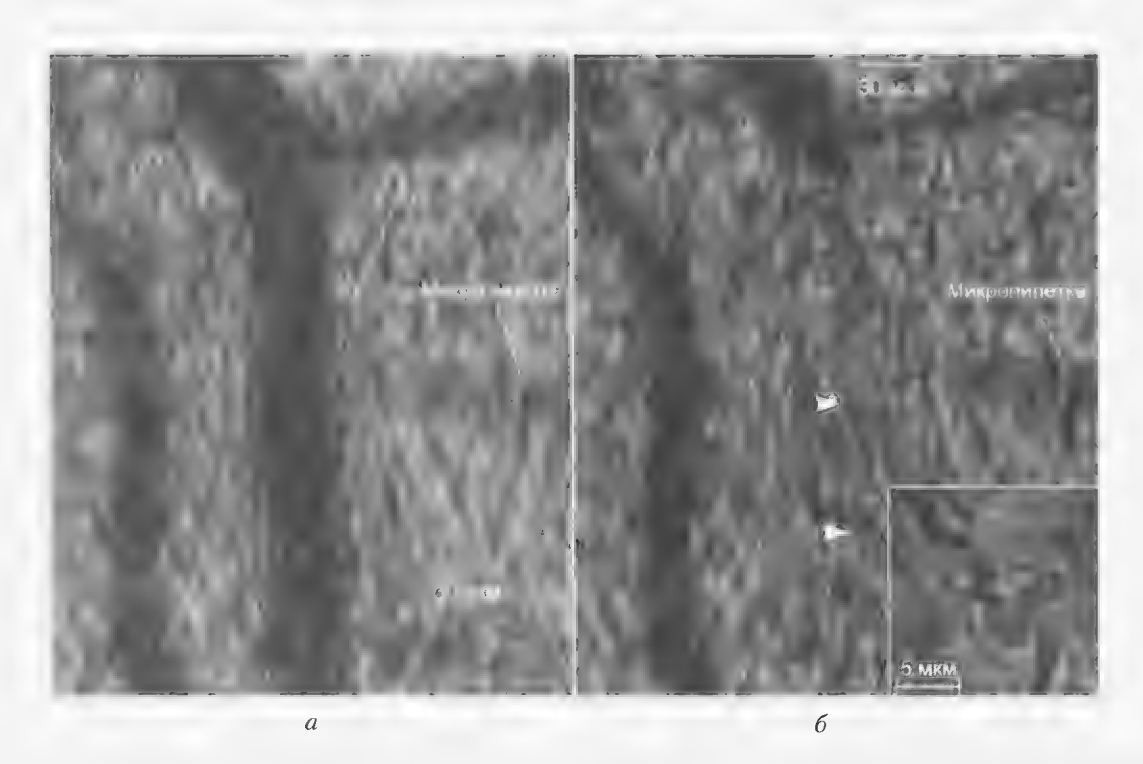


Рис. 49.2. (а) Артериолы защечного мешка хомяка перед микроинъекцией норадреналина (прижизненная фотография). (*б*) После инъекции норадреналина. Обратите внимание на полное сокращение артериолы между стрелками и сужение ветви артериолы в верхнем правом углу. *Вставка*: капилляр с эритроцитами во время периода полного сокращения питающей артериолы. Шкала в *а* и *б* — 30 мкм; во вставке — 5 мкм (с любезного разрешения David N. Damon)

Таблица 49.1

Напряжение стенок аорты и капилляра

Показатель	Аорта	Капилляр
Радиус, r	1,5 см	$5 \cdot 10^{-4}$ см
Высота ртутного столба, h	100 мм рт. ст.	25 мм рт. ст.
Плотность ртути, ρ	13,6 г/см^3	13,6 г/см^3
Гравитационное ускорение, g	980 см/с^2	980 см/с^2
Давление, P	$10 \cdot 13{,}6 \cdot 980 = 1{,}33 \cdot 10^5$ дин/см^2	$2{,}5 \cdot 13{,}6 \cdot 980 = 3{,}33 \cdot 10^4$ дин/см^2
Толщина стенки, w	0,2 см	$1 \cdot 10^{-4}$см
Напряжение стенки сосуда, $T = Pr$	$(1{,}33 \cdot 10^5)(1{,}5) = 2 \cdot 10^5$ дин/см	$(3{,}33 \cdot 10^4)(5 \cdot 10^{-4}) = 16{,}7$ дин/см
Динамическая механическая сила, действующая на стенки сосуда, $\sigma = Pr/w$	$2 \cdot 10^5/0{,}2 = 1 \cdot 10^6$ дин/см^2	$16{,}7/1 \cdot 10^{-4} = 1{,}67 \cdot 10^5$ дин/см^2

ко эндотелиальные клетки, которые формируют капиллярную стенку, содержат актин и миозин и могут изменять свою форму в ответ на определенные химические стимулы. Но не существует доказательств, что изменения формы эндотелиальной клетки регулируют капиллярный кровоток. Следовательно, *изменения диаметра капилляра пассивны и вызваны изменениями в прекапиллярном и посткапиллярном сопротивлениях.*

Из-за узкого просвета тонкостенные капилляры могут, не разрываясь, выдерживать высокое внутреннее давление. Это свойство может быть объяснено на основе **закона Лапласа** и иллюстрируется ниже сравнением напряжений стенок капилляра и аорты (табл. 49.1). Уравнение Лапласа выглядит следующим образом:

$$T = Pr, \qquad (49.1)$$

где T — напряжение стенки сосуда; P — трансмуральное давление; r — радиус сосуда.

Напряжение стенки T — это сила, умноженная на единицу длины стенки сосуда. Напряжение стенки сосуда (статическая сила) направлено против растягивающей силы (Pr), которая стремится разорвать гипотетический продольный разрез в сосуде (рис. 49.3). Трансмуральное давление кровеносного сосуда in vivo по существу равно давлению внутри просвета, потому что внесосудистое давление обычно незначительно. Уравнение Лапласа применимо к очень тонкостенным сосудам, таким как капилляры.

Толщина стенки должна учитываться, когда уравнение применяется к толстостенным сосудам типа аорты. С учетом толщины стенки аорты Pr делится на ее толщину (w).

Уравнение теперь приобретает вид

$$\sigma = Pr/w, \qquad (49.2)$$

где σ — динамическая механическая сила, действующая на стенки сосуда (wall stress).

Давление, измеряемое в мм рт. ст., преобразуется в дин·см^2 согласно уравнению

$$P = h\rho g,$$

где h — высота ртутного столба, см; ρ — плотность ртути, г/см^3; g — гравитационное ускорение, см/с^2.

Таким образом, при нормальном давлении в аорте и капилляре напряжение стенки аорты приблизительно в 12 000 раз больше, чем напряжение стенки капилляра (см. табл. 49.1). У неподвижно стоящего человека капиллярное давление в ступнях может достигать 100 мм рт. ст. При таких условиях напряжение стенки капилляра увеличивается до 66,5 дин/см, величины, которая составляет, однако, только одну трехтысячную от величины напряжения стенки в аорте при том же самом внутреннем давлении. Однако σ, которая учитывает толщину стенки, примерно только в десять раз больше в аорте, чем в капилляре.

В дополнение к объяснению способности капилляров выдерживать большие внутренние давления вышеупомянутые вычисления также показывают, что по мере того как сосуд расширяется, динамическая механическая сила, действующая на его стенки, увеличивается, если внутреннее давление остается постоянным.

Сифилитической аортальной аневризме, которая теперь встречается редко, и абдоминальной аневризме (вызванной атеросклеротической дегенерацией артериальной стенки) сопутствуют шумы вследствие турбулентности в расширенном сегменте аорты. Пораженная часть аорты также находится под влиянием большей динамической механической силы, действующей на стенки сосуда, из-за увеличенного диаметра и более тонкой стенки. Если не проводить лечение, аневризма может разорваться и вызвать мгновенную смерть. Лечение состоит в резекции аневризмы и замещении имплантантом из специального материала (дакрон).

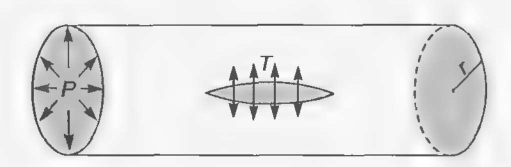


Рис. 49.3. Схема небольшого кровеносного сосуда, иллюстрирующая закон Лапласа $T = Pr$, где P — давление внутри просвета сосуда; r — радиус сосуда; T — напряжение стенки в виде тангенциально направленной к стенке сосуда силы на единицу длины, стремящейся разорвать теоретический продольный разрез сосуда

Диаметр сосудов сопротивления (артериол) определяется балансом между силой сокращения гладких мышц сосудов и растягивающей силой, создаваемой давлением внутри просвета сосуда. Чем больше сократительная активность гладких мышц артериолы, тем меньше ее диаметр. В мелких артериолах сокращение может продолжаться до полного закрытия сосуда. Окклюзия вызвана слипанием эндотелия и попаданием клеток в ловушку внутри сосуда.

При прогрессирующем снижении внутрисосудистого давления диаметр сосуда уменьшается (как и напряжение стенки сосуда — закон Лапласа) и кровоток, в конечном счете, прекращается, хотя давление внутри артериолы или маленькой артерии все еще больше, чем давление ткани. Это явление было названо **критическим давлением закрытия**, и механизм его все еще не ясен. Критическое давление закрытия низкое, когда вазомоторная деятельность снижена торможением активности симпатической нервной системы, иннервирующей сосуды, и увеличено, когда вазомоторный тонус усилен активацией сосудистых симпатических нервных волокон.

Сильное расширение сердца — дилятация — может произойти при сердечной недостаточности, вызванной **идиопатической кардиомиопатией**. В этих условиях сочетание ослабленного миокарда и увеличенного механического стресса стенки левого желудочка (что следует из уравнения Лапласа) может приводить к опасно низкому сердечному выбросу. До последнего времени небольшое количество пациентов с сильно расширенным сердцем успешно излечивалось резекцией миокарда (процедура коррекции, называемая **вентрикулотомией**, проводимая, для того чтобы уменьшить диастолический объем левого желудочка и таким образом увеличить его эффективность).

49.1.2. Вазоактивная роль капиллярного эндотелия

Много лет эндотелий капилляров рассматривали как инертный однослойный пласт клеток, который служит исключительно пассивным фильтром, позволяющим проходить воде и малым молекулам через стенку кровеносного сосуда и сохраняющим клетки крови и крупные молекулы (белки) в пределах сосудистого русла. Однако теперь признано, что эндотелий является важным источником веществ, которые вызывают сокращение или расслабление гладкой мышцы сосуда.

Одно из этих веществ – **простациклин**. Как показано на рис. 49.4, он может расслаблять гладкую мышцу сосуда, увеличивая концентрацию цАМФ. Простациклин образуется в эндотелии из арахидоновой кислоты: этот процесс катализируется простациклинсинтазой. Механизм, по которому запускается синтез простациклина, неизвестен. Однако это вещество может высвобождаться при действии динамической механической силы, действующей на эндотелий сосуда, которую вызывает пульсирующий кровоток (shear stress).

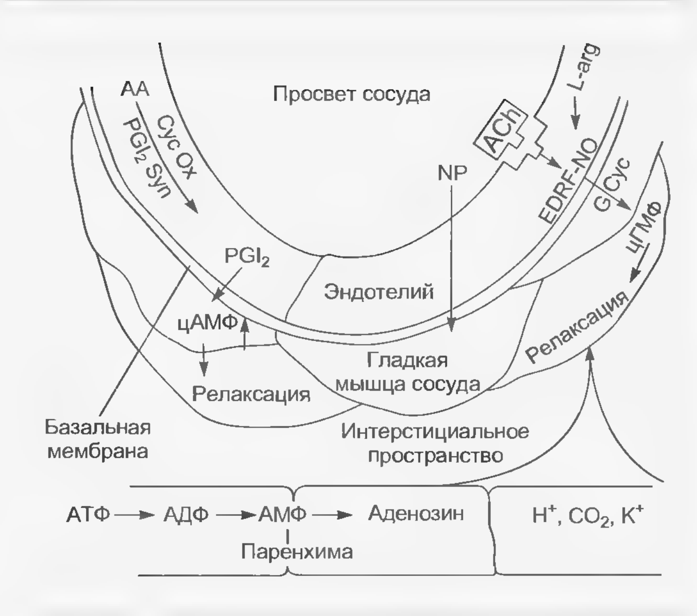


Рис. 49.4. Опосредованная и не опосредованная эндотелием вазодилатация. Простациклин (PGI_2) образуется в эндотелии из арахидоновой кислоты (AA) при действии циклооксигеназы (Cyc Ox) и простациклинсинтазы (PGI_2 Syn) и вызывает релаксацию расположенной рядом васкулярной гладкой мышцы посредством увеличения цАМФ. Стимуляция эндотелиальных клеток ACh или другими соединениями (см. в тексте) приводит к образованию и высвобождению выделенного из эндотелия фактора релаксации (EDRF), идентифицированного как окись азота. NO стимулирует гуанилатциклазу (G Cyc), что приводит к увеличению цГМФ в гладкой мышце сосуда, и вызывает релаксацию. Сосудорасширяющее вещество нитропруссид (NP) действует непосредственно на гладкую мышцу сосуда. Такие вещества, как аденозин, водородные ионы (H^+), CO_2 и ионы калия (K^+), могут появляться в паренхиматозной ткани и вызывать вазодилатацию путем непосредственного воздействия на гладкую мышцу сосуда

Основная функция простациклина заключается в ингибировании прилипания тромбоцитов к эндотелию и их агрегации, что предотвращает, соответственно, формирование тромба внутри сосуда.

Гораздо более важное значение эндотелия в расширении сосудов имеет синтез и высвобождение **выделенного из эндотелия фактора релаксации (EDRF)** (см. рис. 49.4), который был идентифицирован как **окись азота (NO)**. Когда эндотелиальные клетки стимулируются ацетилхолином или некоторыми другими веществами (АТФ, брадикинином, серотонином, веществом P, гистамином), то продуцируется и высвобождается NO. В кровеносных сосудах, из которых эндотелий был механически удален, эти вещества не вызывают вазодилатацию. Окись азота (синтезируемая из L-аргинина) активирует гуанилатциклазу в гладкой мышце сосуда, чтобы увеличить концентрацию цГМФ, который вызывает релаксацию, уменьшая концентрацию свободного Ca^{2+} в цитозоле. Высвобождение NO может стимулироваться воздействием динамической механической силы, действующей на эндотелий сосуда, которую вызывает пульсирующий кровоток, а физиологическую роль NO в местной регуляции кровотока предстоит еще определить. Нитропруссид также увеличивает цГМФ, который вызывает вазодилатацию, но действует непосредственно на сосудистую гладкую мышцу,

его действие не опосредовано эндотелием (см. рис. 49.4). Сосудорасширяющие средства типа аденозина, водородных ионов, CO_2 и калия могут высвобождаться из паренхиматозной ткани и действовать локально на резистивные сосуды (см. рис. 49.4).

Эндотелий может также синтезировать **эндотелин**, сильнодействующий сосудосуживающий пептид. Эндотелин может воздействовать на сосудистый тонус и кровяное давление людей и быть причастным к таким патологическим состояниям, как атеросклероз, легочная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и почечная недостаточность.

49.1.3. Пассивная роль капиллярного эндотелия

Транскапиллярный обмен

Растворитель и растворенное вещество проходят через капиллярную эндотелиальную стенку тремя способами: диффузией, фильтрацией и пиноцитозом. Диффузия - наиболее важный способ транскапиллярного обмена, а пиноцитоз — наименее важным.

Диффузия

При нормальных условиях только приблизительно 0,06 мл воды в минуту на 100 г ткани перемещаются в двух направлениях через капиллярную стенку в результате фильтрации и всасывания. В противоположность этому 300 мл воды в минуту на 100 г ткани перемещается через капиллярную стенку диффузией. Различие в 5000 раз.

Если соотнести процессы фильтрации и диффузии с кровотоком, то фильтруется приблизительно 2 % плазмы, проходящей через капилляры. Напротив, диффузия воды в 40 раз больше, чем скорость, с которой она доставляется к капиллярам кровотоком. Обмен растворенными веществами через капилляры также, прежде всего, обусловлен диффузией. Таким образом, *диффузия является ключевым механизмом в обеспечении обмена газами, веществами и продуктами обмена между капиллярами и клетками ткани.*

Процесс диффузии описывается законом Фика

$$J = -DA\,\mathrm{d}c/\mathrm{d}x, \qquad (49.3)$$

где J — количество вещества, перемещающегося в единицу времени t; D - коэффициент свободной диффузии для конкретной молекулы (значение обратно пропорционально квадратному корню молекулярной массы); A площадь поперечного сечения диффузионного пути; $\mathrm{d}c/\mathrm{d}x$ — градиент концентрации растворенного вещества.

Закон Фика также можно выразить как

$$J = -PS(C_{out} - C_{in}), \qquad (49.4)$$

где P — проницаемость капилляра для вещества; S - площадь капиллярной поверхности; C_{out} - концентрация вещества внутри капилляра; C_{in} — концентрация вещества снаружи капилляра.

Следовательно, произведение PS представляет собой удобное выражение для характеристики доступной капиллярной поверхности, потому что проницаемость редко существенно меняется при физиологических условиях.

В капиллярах диффузия жиронерастворимых молекул не свободна, а ограничена порами. Средний размер пор может быть вычислен измерением скорости диффузии незаряженной молекулы, коэффициент свободной диффузии которой известен. Движение растворенных веществ через капиллярный эндотелий сложное и включает в себя поправку на притяжения между растворенным веществом и молекулами растворителя, взаимодействие между молекулами растворенного вещества, конфигурацию пор и заряд молекул относительно заряда эндотелиальных клеток. Это не просто процесс стохастических тепловых движений молекул по градиенту концентрации.

Для таких небольших молекул, как вода, NaCl, мочевина и глюкоза, поры капилляров налагают небольшое ограничение на диффузию (другими словами, они имеют низкий **коэффициент отражения** (reflection coefficient). Диффузия этих веществ настолько быстрая, что средний концентрационный градиент между внутренней и внешней сторонами эндотелия капилляра чрезвычайно мал. У жиронерастворимых молекул с увеличением размера диффузия через мышечные капилляры прогрессивно ограничивается. Диффузия, в конечном счете, становится минимальной у молекул с молекулярным весом, превышающим 60 000. У небольших молекул единственным ограничением результирующего движения через капиллярную стенку является скорость, с которой кровоток транспортирует молекулы к капилляру. Тогда говорят, что транспорт этих молекул **лимитируется кровотоком**.

Для небольших молекул, транспорт которых лимитируется кровотоком, концентрация в крови достигает равновесия с концентрацией в интерстициальной жидкости около места отхождения капилляра от основной артериолы. Концентрация падает до ничтожных значений около артериального конца капилляра (рис. 49.5, *а*). При большой скорости кровотока небольшие молекулы все еще могут присутствовать в крови далее по ходу капилляра. Более крупные молекулы перемещаются далее по капилляру, прежде чем их концентрация в крови станет незначительной. Количество еще более крупных молекул, которые входят в артериальный конец капилляра и не могут проходить через капиллярные поры, остается таким же, как в венозном конце капилляра (см. рис. 49.5, *а*).

Для больших молекул диффузия через капилляры становится лимитирующим фактором (**вещества, лимитированные диффузией**). Другими словами, проницаемость капилляра для больших растворенных молекул ограничивает их транспорт через капиллярную стенку (см. рис. 49.5, *а*). Диффузия небольших жиронерастворимых молекул настолько быстра, что становится лимитирующей при обмене между кровью и тканью только тогда, когда расстояние между капиллярами и клетками паренхимы велико (например, отек ткани или очень низкая плотность капилляров) (рис. 49.5, *б*).

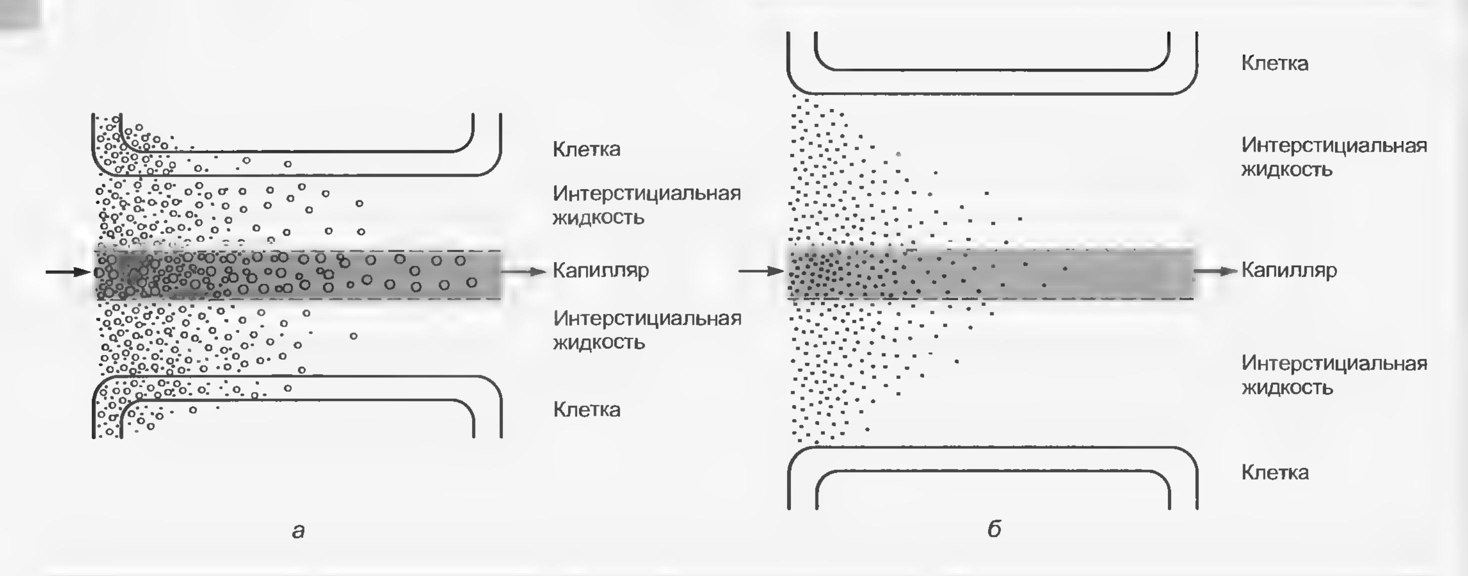


Рис. 49.5. Лимитированный кровотоком и диффузией транспорт из капилляров в ткань. (*а*) Лимитированный кровотоком транспорт. Самые мелкие растворенные в воде инертные частицы метки (черные точки) достигают ничтожных значений концентрации даже после прохода коротких расстояний по капилляру. Более крупные частицы (цветные круги) с такими же свойствами проходят дальше по капилляру до достижения незначительной внутрикапиллярной концентрации. Оба вещества проходят через интерстициальную жидкость и достигают паренхимы (клетка). Большее количество более мелких частиц захватывается клетками ткани из-за их размера. Самые крупные частицы (черные круги) не могут пройти через поры капилляра и, следовательно, не выходят из него, кроме как путем везикулярного транспорта пиноцитозом. Увеличение объема кровотока или увеличение плотности капилляров увеличивает доставку ткани диффундируемых растворенных веществ. Обратите внимание, что капиллярная проницаемость больше в венозном конце капилляра (также в венуле, не показано) из-за большего количества пор в этой области. (*б*) Транспорт, лимитированный диффузией. Когда расстояние между капиллярами и паренхиматозной тканью большое в результате отека или низкой капиллярной плотности, диффузия становится лимитирующим фактором транспорта растворенных веществ от капилляра до ткани даже при высоких скоростях кровотока в капилляре

Движение жирорастворимых молекул через капиллярную стенку не ограничено капиллярными порами (только приблизительно 0,02 % капиллярной поверхности), потому что эти молекулы могут проходить непосредственно через липидные мембраны всего капиллярного эндотелия. Следовательно, *жирорастворимые молекулы быстро перемещаются между кровью и тканью. Степень жирорастворимости (коэффициент распределения «масло — вода») — хороший показатель свободы перемещения липидных молекул через капиллярный эндотелий.*

Кислород и углекислый газ жирорастворимы и легко проходят через эндотелиальные клетки. Вычисления, основанные: 1) на коэффициенте диффузии для O_2; 2) плотности капилляров и диффузионных расстояниях; 3) кровотоке; 4) потреблении тканью O_2, указывают, что поставка O_2 нормальной ткани в покое и при активации не лимитирована диффузией или числом открытых капилляров.

Измерения в микрососудах P_{O_2} и насыщение крови кислородом указывают на то, что во многих тканях это насыщение у входа в капилляры уже уменьшено до значений насыщения приблизительно в 80 % в результате диффузии O_2 из артериол и мелких тонких артерий. В прекапиллярных сосудах также поступает в кровь CO_2 и в результате наступает внутрисосудистый сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина. Следовательно, в дополнение к газовому обмену на уровне капилляров происходит прямой вход O_2 и CO_2 в участки между смежными артериолами и венулами и, возможно, между артериями и венами (**противоточный обмен**). Этот противоточный обмен газов представляет собой диффузионный сброс газа из капилляров, и при низких скоростях кровотока это может ограничивать поставку O_2 к ткани.

Капиллярная фильтрация

Проницаемость капиллярной эндотелиальной стенки не одинакова в разных тканях тела. Например, капилляры печени весьма проницаемы, и альбумин выходит из них со скоростью в несколько раз большей, чем из менее проницаемых капилляров мышцы. Также проницаемость не одинакова по длине капилляра. Венозные концы более проницаемы, чем артериальные, а самая большая проницаемость наблюдается в венулах. Большая проницаемость в венозном конце капилляров и в венулах приписывается большему количеству пор (см. ниже) в этих областях микрососудов.

Где расположено место фильтрации, было предметом спора в течение многих лет. Некоторая часть воды проходит через мембраны эндотелиальных клеток капилляров, но большая часть — через отверстия (поры) эндотелиальной стенки капилляров (рис. 49.6 и 49.7). Подсчитано, что поры у скелетной и сердечной мышц имеют диаметры около 4 нм. С этой оценкой согласуются данные электронной микроскопии, которая показала наличие щелей между смежными эндотелиальными клетками в сердечной мышце мыши с шириной щели в самом узком месте приблизительно в 4 нм (см. рис. 49.6 и 49.7). Щели (поры) немногочисленны и со-

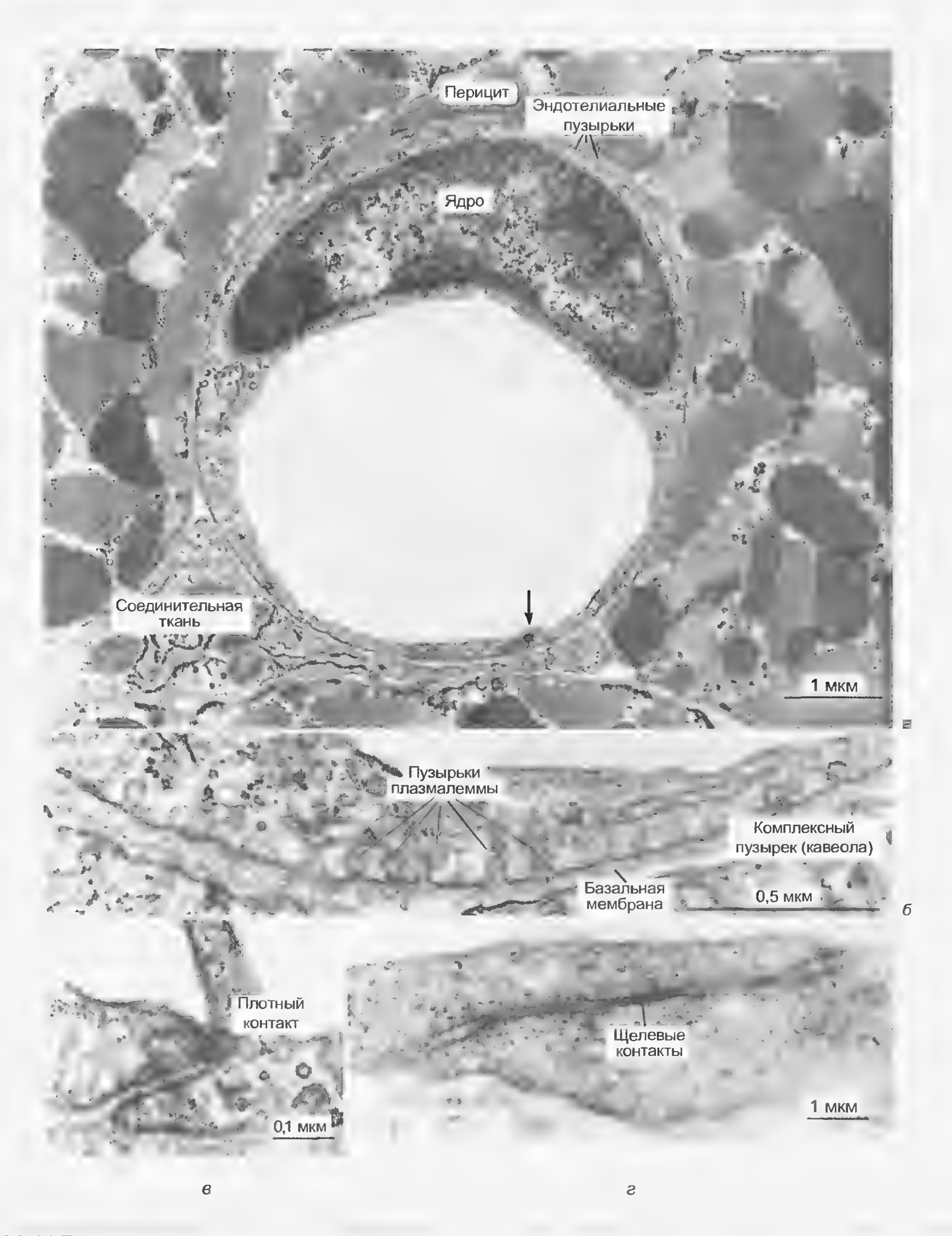


Рис. 49.6. (а) Поперечный срез капилляра стенки желудочка мыши. Диаметр просвета капилляра равен 4 мкм. На этом тонком срезе капиллярная стенка сформирована одиночной эндотелиальной клеткой, которая образует плотный контакт (стрелка). Узкое перикапиллярное пространство занято перицитом и клеткой соединительной ткани (фибробласт). Обратите внимание на многочисленные эндотелиальные пузырьки. (б) Фрагмент эндотелиальной клетки, изображенной на а, демонстрирует пузырьки плазмалеммы, прикрепленные к поверхности эндотелиальной клетки. Они особенно заметны в сосудистом эндотелии и участвуют в транспорте веществ через стенку кровеносного сосуда. Обратите внимание на комплексный пузырек. (в) Место соединения в капилляре сердца мыши. В этих мелких кровеносных сосудах обычно образуются плотные контакты, которые выглядят как слияния между располагающимися рядом плазматическими мембранами эндотелиальной клетки. (г) Межэндотелиальное соединение в мышечной артерии сосочковой мышцы обезьяны. Хотя плотные контакты, подобные плотным контактам капилляров, найдены в этих больших кровеносных сосудах, обширные щелевые контакты во вставочных дисках между клетками миокарда часто встречаются в артериальном эндотелии

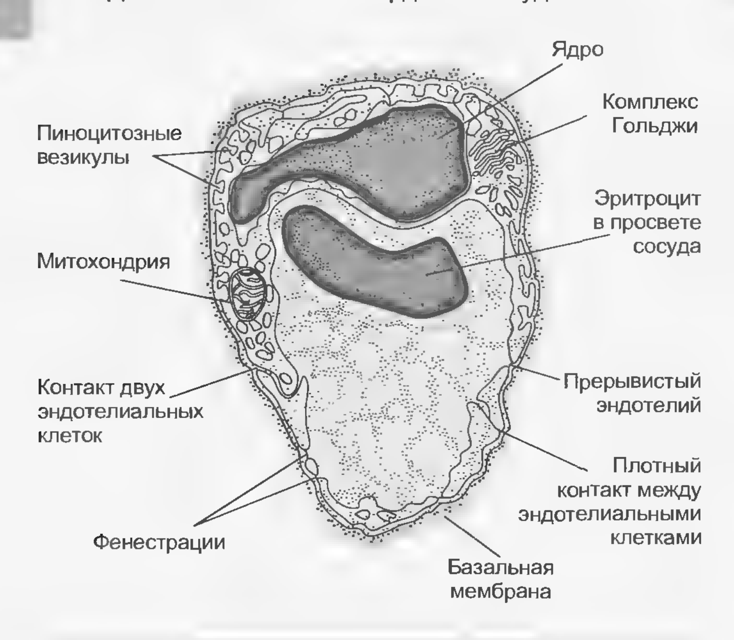


Рис. 49.7. Композиционный рисунок капилляра в поперечном сечении, сделанный с электронной микрофотографии

ставляют только приблизительно 0.02 % площади капиллярной поверхности. В капиллярах мозга, где гематоэнцефалический барьер блокирует поступление многих небольших молекул, поры отсутствуют.

В дополнение к щелям некоторые из более пористых капилляров (например, в почке, кишечнике) содержат **фенестрации** (см. рис. 49.7) от 20 до 100 нм в ширину, в то время как другие (например, в печени) имеют **прерывистый эндотелий** (см. рис. 49.7). Фенестрации и прерывистый эндотелий допускают транспорт молекул, слишком больших, чтобы пройти через щели между клетками эндотелия. *Направление и величина перемещения воды через капиллярную стенку может быть определена алгебраической суммой трансмембранного гидростатического и трансмембранного осмотического давлений.* Увеличение интракапиллярного гидростатического давления способствует движению жидкости из сосуда в интерстициальное пространство, в то время как увеличение концентрации осмотически активных частиц внутри сосуда способствует движению жидкости в сосуды из интерстициального пространства.

Гидростатические силы

Гидростатическое (кровяное) давление внутри капилляров не постоянно. Оно зависит от артериального, венозного давлений и прекапиллярного (в артериолах) и посткапиллярного (в венулах и мелких тонких венах) сопротивлений. Увеличение артериального или венозного давлений повышает капиллярное гидростатическое давление, в то время как снижение любого из них оказывает противоположный эффект. Увеличение сопротивления артериол или закрытие артерий уменьшает капиллярное давление, в то время как увеличение сопротивления в венулах и венах увеличивает его.

Гидростатическое давление является основной силой фильтрации в капиллярах. Однако изменения венозного сопротивления воздействуют на него больше, чем изменения сопротивления артериол. Определенное изменение венозного давления вызывает больший эффект на гидростатическое давление в капиллярах, чем то же самое изменение артериального давления. Около 80 % прироста в венозном давлении передается назад к капиллярам.

Капиллярное гидростатическое давление (P_c) в разных тканях различно. Средние значения, полученные прямыми измерениями в коже людей, составляют приблизительно 32 мм рт. ст. в артериальном конце капилляров и 15 мм рт. ст. в венозном на уровне сердца (рис. 49.8). Когда человек стоит, гидростатическое давление увеличивается в нижних конечностях и уменьшается в голове.

Давление ткани или, более точно, давление интерстициальной жидкости (P_i) вне капилляров противодействует капиллярной фильтрации. $P_c - P_i$ создает движущую силу для фильтрации. В нормальном (при отсутствии отеков) состоянии P_i близко к нулю, так что гидростатическую движущую силу по существу представляет P_c.

Осмотические силы

Ключевым фактором, ограничивающим потерю жидкости из капилляров, является осмотическое давление белков плазмы (*таких как альбумин*). Оно называется **коллоидным осмотическим** или **онкотическим давлением** (π_p). Осмотическое давление плазмы составляет приблизительно 6000 мм рт. ст., в то время как онкотическое давление составляет только приблизительно 25 мм рт. ст. Однако это малое онкотическое давление играет важную роль в обмене жидкости через капиллярную стенку. Причина этого в том, что белки плазмы по существу заключены во внутрисосудистом пространстве, в то время как электролиты, которые в основном ответственны за осмотическое давление плазмы, находятся фактически в равной концентрации с обеих сторон капиллярного эндотелия. Относительная проницаемость растворенного вещества по отношению к проницаемости для воды влияет на фактическую величину осмотического давления. **Коэффициент отражения** (reflection coefficient), σ, выражает относительную затрудненность прохождения вещества через стенку капилляра. Коэффициент отражения для воды равен нулю, а для альбумина (для которого эндотелий является по существу непроницаемым) — единице. Фильтрующиеся растворенные вещества имеют коэффициенты отражения между нулем и единицей. Также у разных тканей различные коэффициенты отражения для одной и той же молекулы, поэтому движение данного растворенного вещества через эндотелиальную стенку капилляра изменяется в зависимости от вида ткани. Истинное онкотическое давление (π) определяется уравнением

$$\pi = \sigma RT(C_{in} - C_{out}), \qquad (49.5)$$

где σ – коэффициент отражения; R – газовая постоянная; T – абсолютная температура; C_{in} и C_{out} – концен-

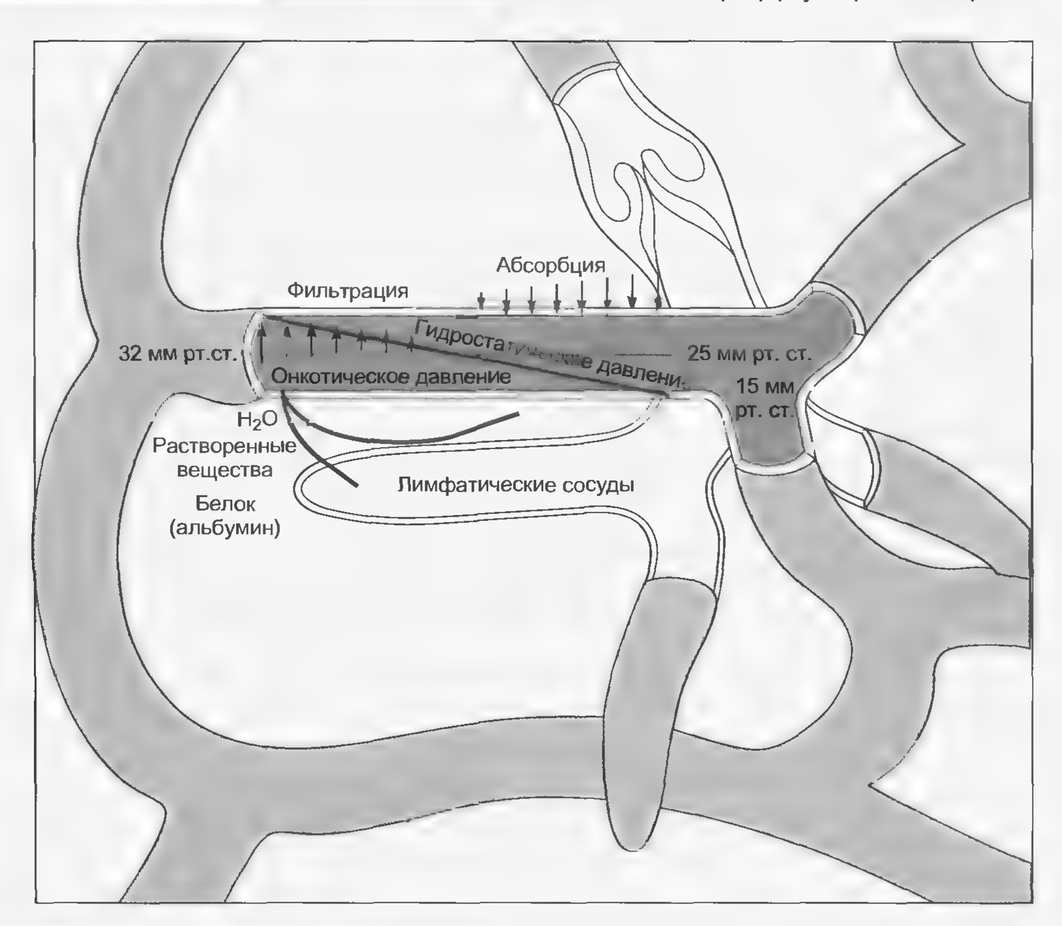


Рис. 49.8. Схематическое изображение факторов, ответственных за фильтрацию и абсорбцию через капиллярную стенку и образование лимфы

трации растворенного вещества (альбумина), соответственно, внутри и вне капилляра.

Из всех белков плазмы альбумин наиболее важен в создании онкотического давления. Размер его средней молекулы (молекулярная масса — 69000) составляет приблизительно половину размера средней молекулы глобулина (молекулярная масса — 150000), его концентрация превышает почти вдвое концентрацию глобулинов (4,5 против 2,5 г/дл плазмы). Альбумин также развивает бóльшую осмотическую силу, чем можно рассчитать исключительно на основе количества молекул, растворенных в единице объема плазмы. Поэтому он не может быть полностью заменен инертными веществами с соответствующим размером молекулы, такими как декстран. Эта дополнительная осмотическая сила становится непропорционально большой при высоких концентрациях альбумина (как в плазме) и слабой, вплоть до отсутствия, в разбавленных растворах альбульмина (как во внутритканевой жидкости).

Причина этого заключается в отрицательном заряде альбумина при нормальном pH крови. Альбумин связывает небольшое количество ионов хлора, что увеличивает его отрицательный заряд и, следовательно, способность удерживать большее количество ионов натрия внутри капилляров. Это небольшое превышение концентрации электролита в плазме над его концентрацией в интерстициальной жидкости, создаваемое отрицательно заряженным альбумином, усиливает его осмотическую силу до такой, как у идеального раствора, содержащего растворенное вещество с молекулярной массой 37000. Если бы альбумин действительно имел молекулярную массу 37000, он бы не удерживался капиллярным эндотелием из-за своего небольшого размера. Следовательно, альбумин не мог бы функционировать как сила, противодействующая капиллярному гидростатическому давлению. Если альбумин не производил бы эту повышенную осмотическую силу, то потребовалась бы концентрация порядка 12 г белка на децилитр плазмы, чтобы достигнуть онкотического давления плазмы 25 мм рт. ст. Такая высокая концентрация белка значительно увеличила бы вязкость крови и, следовательно, сопротивление кровотоку в сосудистой системе.

Небольшое количество альбумина покидает капилляры и входит в интерстициальную жидкость, где оно производит очень малую осмотическую силу (от 0,1 до 5 мм рт. ст.). Эта сила, π_i, мала из-за низкой концентрации альбумина в интерстициальной жидкости, потому что при низкой концентрации альбумин не может увеличить осмотическую силу настолько, насколько увеличивает при высокой концентрации.

Если человек долго стóит, особенно когда это связано с некоторым повышением венозного давления в нижних конечностях (например, при беременности) или при длительном повышении венозного давления (что наблюдается при застойной сердечной недостаточности), фильтрация значительно усиливается и превышает пропускную способность лимфатической системы

удалять капиллярный фильтрат из интерстициального пространства.

Концентрация белков плазмы может также изменяться при различных патологических состояниях и таким образом изменять осмотическую силу и движение жидкости через стенку капилляра. Концентрация белков плазмы увеличивается при **дегидратации** (например, ограничение приема жидкости, продолжительное выделение пота, сильная рвота, понос). При этом состоянии вода перемещается осмотическими силами из тканей в сосудистое русло. Напротив, концентрация белков плазмы уменьшается при нефрозе (почечная болезнь, характеризуемая потерей белков, которые появляются в моче), что может вызвать отек.

Когда повреждение капилляров обширно, например, при ожогах, внутрисосудистая жидкость и белки плазмы переходят в интерстициальное пространство. Белок, который выходит из сосуда, увеличивает онкотическое давление интерстициальной жидкости. Эта большая осмотическая сила снаружи капилляров приводит к дополнительной потере воды и, возможно, сильной дегидратации пациента.

Баланс гидростатических и осмотических сил

Отношение между гидростатическим и онкотическим давлениями и роль этих сил в регулировании транспорта жидкости через капиллярный эндотелий были детально изложены Э. Старлингом (E. Starling) в 1896 г. и составляют **гипотезу Старлинга**. Она может быть выражена уравнением

$$Q_f = k[(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_p)], \qquad (49.6)$$

где Q_f — движение жидкости; k — константа фильтрации для стенки капилляра; P_c — гидростатическое давление в капилляре; P_i — гидростатическое давление интерстициальной жидкости; π_p — онкотическое давление плазмы; π_i — онкотическое давление интерстициальной жидкости.

Фильтрация происходит, когда алгебраическая сумма положительна; абсорбция — когда она отрицательна.

Традиционно считалось, что фильтрация происходит в артериальном конце капилляра, а абсорбция в венозном из-за градиента гидростатического давления вдоль капилляра. Эта схема подходит только для теоретического капилляра, изображенного на рис. 49.8. Однако прямые наблюдения показали, что многие капилляры только фильтруют, тогда как другие только абсорбируют. В некоторых сосудистых руслах (например, в почечном клубочке) гидростатическое давление в капилляре достаточно высокое, в результате чего фильтрация идет по всей его длине. В других сосудистых руслах (например, в слизистой оболочке кишечника) гидростатическая и онкотическая силы таковы, что по всему капилляру происходит абсорбция.

Как уже обсуждалось в этой главе ранее, капиллярное давление непостоянно и зависит от нескольких факторов; основной из них — степень сокращения прекапиллярного сосуда. В нормальном стационарном состоянии артериальное давление, венозное давление, посткапиллярное сопротивление, гидростатическое и онкотическое давления интерстициальной жидкости и онкотическое давление плазмы относительно постоянны. Изменение прекапиллярного сопротивления — определяющий фактор, который влияет на движение жидкости через стенку любого капилляра. Из-за того что вода перемещается так быстро через эндотелий капилляра, гидростатическая и осмотическая силы находятся практически в равновесии по длине всего капилляра. Следовательно, в нормальном состоянии фильтрация и абсорбция происходят только с небольшими степенями отклонения давления между внутренней и внешней сторонами капиллярной стенки. Только малый процент (2 %) плазмы, протекающей по сосудистой системе, фильтруется. Из этого количества приблизительно 85 % всасывается в капиллярах и венулах. Остаток возвращается в сосудистую систему в виде лимфатической жидкости вместе с выходящим из капилляров альбумином.

В легких среднее капиллярное гидростатическое давление составляет только приблизительно 8 мм рт. ст. Так как онкотическое давление плазмы составляет 25 мм рт. ст. и давление интерстициальной жидкости в легком приблизительно 15 мм рт. ст., то результирующая сила слегка благоприятствует реабсорбции. Несмотря на это, лимфа в легких образуется. Эта лимфа состоит из жидкости, извлекающейся из капилляров при помощи осмоса малым количеством плазменного белка, который выходит через эндотелий капилляра.

При таких патологических состояниях, как недостаточность левого желудочка или стеноз митрального клапана, капиллярное гидростатическое давление в легких может превысить онкотическое давление плазмы. Это вызывает **отек легких**, состояние, которое серьезно нарушает газовый обмен в легком.

Коэффициент капиллярной фильтрации

Скорость движения жидкости через капиллярную стенку (Q_f) зависит не только от алгебраической суммы трансэндотелиальных гидростатических и осмотических сил (ΔP), но также и от площади стенки капилляра, доступной для фильтрации (A_m), расстояния между внутренней и внешней стороной стенки капилляра (Δx), вязкости фильтрата (η) и константы фильтрации мембраны (k). Эти факторы могут быть выражены уравнением

$$Q_f = kA_m\Delta P/\eta\Delta x. \qquad (49.7)$$

Размерность выражается в единицах потока на единицу градиента давления между внутренней и внешней сторонами капиллярной стенки на единицу площади поверхности капилляра. Это выражение, которое описывает движение жидкости через мембрану (поры), по существу является законом Пуазейля для движения жидкости по трубам (см. гл. 47).

Так как толщина капиллярной стенки и вязкость фильтрата относительно постоянны, они могут быть включены в константу фильтрации k. Если площадь капиллярной мембраны не известна, то скорость фильтрации может быть выражена на единицу веса ткани. Следовательно, уравнение может быть упрощено:

$$Q_f = k_t \Delta P, \qquad (49.8)$$

где k_t — коэффициент капиллярной фильтрации для данной ткани. Единица измерения для Q_f — миллилитры в минуту, деленные на 100 г ткани, деленной на мм рт. ст.

В любой ткани коэффициент фильтрации на единицу площади капиллярной поверхности и, следовательно, капиллярная проницаемость не изменяются при различных физиологических условиях, таких как расширение артериол и капиллярное растяжение, или при таких неблагоприятных условиях, как гипоксия, гиперкапния или понижение pH. Когда капилляры повреждены (например, токсинами или сильными ожогами) значительное количество жидкости и белка выходит из них в интерстициальное пространство. Такое увеличение капиллярной проницаемости отражается в увеличении коэффициента фильтрации.

Так как капиллярная проницаемость в нормальных условиях постоянна, коэффициент фильтрации может быть использован для определения относительного количества открытых капилляров (полной площади капиллярной поверхности доступной для фильтрации в ткани). Например, увеличение метаболизма при сокращении скелетной мышцы вызывает снижение прекапиллярного сопротивления сосудов путем открытия большего количества капилляров. Этот процесс, называемый **капиллярным пополнением (увеличением количества открытых капилляров)**, увеличивает площадь поверхности фильтрациии.

Нарушения гидростатическо-осмотического баланса

Относительно небольшие изменения артериального давления оказывают незначительный эффект на фильтрацию. Изменению давления может быть противопоставлена корректировка прекапиллярных сосудов сопротивления (ауторегуляция), так что гидростатическое давление в открытых капиллярах остается тем же. Тем не менее, сильное снижение артериального давления обычно вызывает сужение артериол, опосредованное симпатической нервной системой. Это может происходить при кровоизлиянии и часто сопровождается падением венозного давления из-за потери крови. Эти изменения ведут к уменьшению капиллярного гидростатического давления. Однако низкое кровяное давление при кровоизлиянии вызывает уменьшение кровотока (и следовательно, доставку O_2) к ткани, в результате чего накапливаются сосудорасширяющие метаболиты, которые индуцируют расслабление артериол. Релаксация прекапиллярного сосуда происходит также из-за пониженного трансмурального давления (ауторегуляция). Вследствие действия этих факторов абсорбция преобладает над фильтрацией, что происходит на большей площади капиллярной поверхности. Такие реакции на кровоизлияние составляют один из компенсаторных механизмов, используемых организмом для восстановления объема крови (см. гл. 53).

Увеличение только венозного давления, например, в ступнях, когда человек встает из положения лежа, должно было бы повысить капиллярное давление и увеличить фильтрацию. Однако увеличение трансмурального давления вызывает спадение (уменьшение диаметра) прекапиллярного сосуда (миогенный механизм), так что коэффициент капиллярной фильтрации фактически уменьшается. Это снижение капиллярной поверхности, доступной для фильтрации, предотвращает потери больших количеств жидкости капиллярами и выход ее в интерстициальное пространство (отек).

Большое количество жидкости может быстро двигаться вдоль капиллярной стенки. У здорового человека коэффициент фильтрации (k_t) для всего тела равен приблизительно 0,0061 мл/мин/100 г ткани/мм рт. ст. Для мужчины весом 70 кг повышение венозного давления на 10 мм рт. ст. в течение 10 мин увеличило бы фильтрацию из капилляров на 342 мл. Отек обычно не происходит, потому что жидкость возвращается в сосудистое русло через лимфатические сосуды. Когда развивается отек, он обычно появляется в тех частях тела, где гидростатическое давление самое большое, но его локализация и величина также зависят от типа ткани. Рыхлые ткани типа подкожной клетчатки вокруг глаз или мошонки более склонны накапливать большие количества внутритканевой жидкости, чем плотные ткани, такие как мышцы или инкапсулированные органы типа почки.

Пиноцитоз

Некоторый перенос веществ через капиллярную стенку может происходить в крошечных пиноцитозных пузырьках (пиноцитоз). Эти пузырьки (см. рис. 49.6 и 49.7), образованные путем отшнуровывания от мембраны эндотелиальной клетки, могут забирать вещества на одной стороне капиллярной стенки, переносить их посредством тепловой кинетической энергии через клетку и выделять свое содержимое с другой стороны. Количество материала, которое может транспортироваться таким образом, очень мало по сравнению с переносимым диффузией. Однако пиноцитоз может быть ответственен за перенос больших жиронерастворимых молекул (30 нм) между кровью и внутритканевой жидкостью. Количество пиноцитозных пузырьков в эндотелии изменяется в зависимости от ткани (мышца > > легкое > мозг) и увеличивается от артериального к венозному концу капилляра.

49.2. ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Терминальные сосуды лимфатической системы состоят из широко распределенной сети с замкнутыми концами чрезвычайно проницаемых капилляров. Эти лимфатические капилляры похожи на капилляры сосудистой системы, но с двумя важными различиями: между эндотелиальными клетками не существует плотных контактов и тонкие филаменты прикрепляют лимфатические сосуды к окружающей соединительной ткани. При мышечном сокращении эти тонкие филаменты натягивают лимфатические сосуды, чтобы открыть пространство между эндотелиальными

клетками и дать возможность поступлению белка, крупных частиц и клеток, находящихся в интерстициальной жидкости. Лимфатические капилляры отводят лимфу в более крупные сосуды, которые, в конечном счете, впадают в правую и левую подключичные вены в том месте, где они соединяются с внутренними яремными венами.

Только хрящ, кость, эпителий и ткани ЦНС лишены лимфатических сосудов. Функция лимфатических сосудов заключается в возврате фильтрата плазмы из капилляров в систему кровообращения. Эта задача осуществляется за счет давления ткани, усиленного периодической активностью скелетной мускулатуры, сокращением лимфатических сосудов и экстенсивной системой однонаправленных клапанов. В этом отношении лимфатические сосуды походят на вены, хотя даже более крупные лимфатические сосуды имеют более тонкие стенки, чем соответствующие вены, и содержат лишь малое количество эластичной ткани и гладких мышц.

Объем жидкости, транспортируемой через лимфатическую систему за 24 ч, равен приблизительно объему всей плазмы животного. Белок, возвращенный лимфатической системой в кровь за день, приблизительно равен от четвертой части до половины циркулирующих в плазме белков. Лимфатические сосуды являются единственным устройством, посредством которого белок (альбумин), покидающий сосудистое русло, может быть возвращен в кровь. Суммарная обратная диффузия альбумина в капилляры не может происходить против его большого концентрационного градиента. Если бы белок не удалялся сосудами лимфы, то он накапливался бы в интерстициальной жидкости и действовал как онкотическая сила, вытягивая жидкость из кровеносных капилляров, создавая отек.

В дополнение к возвращению жидкости и белка в сосудистое русло лимфатическая система фильтрует лимфу в **лимфатических узлах** и удаляет инородные частицы (например, бактерии). Самый большой лимфатический сосуд, **грудной проток**, в дополнение к дренированию нижних конечностей возвращает белок, потерянный через проницаемые капилляры печени. Он также переносит вещества, абсорбированные из желудочно-кишечного тракта, преимущественно жир в форме хиломикронов, в кровеносную систему.

Поток лимфы значительно варьирует. Он почти равен нулю в покоящейся скелетной мышце и увеличивается при нагрузке пропорционально степени мышечной активности. Поток лимфы усиливается по любому механизму, который увеличивает скорость капиллярной фильтрации крови, например, повышенное капиллярное давление или проницаемость или пониженное онкотическое давление плазмы. Когда объем интерстициальной жидкости превышает дренажную пропускную способность лимфатических сосудов или лимфатический сосуд заблокирован, что может произойти при определенных болезненных состояниях, интерстициальная жидкость накапливается, в основном, в более эластичных тканях (например, подкожная клетчатка) и вызывает клинический отек.

Резюме

1. Кровоток в капиллярах в основном регулируется сокращением и релаксацией артериол (сосудов сопротивления).

2. Капилляры, которые состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, могут выдерживать высокое трансмуральное давление в силу их малого диаметра. Согласно закону Лапласа, $T = Pr$.

3. Эндотелий является источником фактора релаксации (EDRF, идентифицированного как окись азота) и простациклина, которые расслабляют гладкие мышцы сосудов.

4. Перемещение воды и низкомолекулярных растворенных веществ между сосудистым руслом и интерстициальной жидкостью осуществляется через поры капилляра, главным образом, при помощи диффузии, но также при помощи фильтрации и абсорбции.

5. Обмен небольшими жиронерастворимыми молекулами лимитирован кровотоком, потому что скорость транскапиллярной диффузии приблизительно в 40 раз больше, чем кровоток в ткани. Чем крупнее молекулы, тем медленнее их диффузия. Крупные жиронерастворимые молекулы лимитированы диффузией. Молекулы, больше чем 60 000 кДа, по существу, заключены в сосудистом русле.

6. Жирорастворимые вещества, такие как CO_2 и O_2, проходят непосредственно через липидные мембраны клеток капилляра, свобода их перемещения прямо пропорциональна степени растворимости вещества в липиде.

7. Капиллярная фильтрация и абсорбция описываются уравнением Старлинга: $Q_f = k[(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_p)]$, где k — константа фильтрации для стенки капилляра; P_c — капиллярное гидростатическое давление; P_i — гидростатическое давление интерстициальной жидкости; π_i — онкотическое давление интерстициальной жидкости; π_p — онкотическое давление плазмы. Фильтрация происходит, когда алгебраическая сумма положительна; абсорбция — когда отрицательна.

8. Крупные молекулы могут транспортироваться через капиллярную стенку в везикулах пиноцитозом. Пузырьки образуются из мембраны клеток капилляров.

9. Жидкость и белок, которые вышли из капилляров кровеносной системы, входят в лимфатические капилляры и транспортируются через лимфатическую систему обратно в кровеносную.

Вопросы для повторения

1. Какие физиологические факторы влияют на капиллярный кровоток?

2. Когда человек спокойно стоит, давление в капиллярах ступней может достигать 100 мм рт. ст. Почему тонкостенные капилляры не разрываются под действием такого высокого давления?

3. Если среднее капиллярное гидростатическое давление составляет 20 мм рт. ст., давление ткани 4 мм рт. ст., онкотическое давление плазмы 25 мм рт. ст. и онкотическое давление ткани 2 мм рт. ст., то что происходит в этом капилляре — абсорбция или фильтрация? Почему? Насколько фильтрация и абсорбция сопоставимы с диффузией при прохождении растворенного вещества через капиллярную стенку?

4. При помощи каких механизмов жирорастворимые и жиронерастворимые вещества проходят из просвета капилляра в интерстициальное пространство?

5. Каким образом альбумин, который вышел из кровеносных капилляров, возвращается в большой круг кровообращения?



ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Периферическое кровообращение, по существу, находится под двойным контролем: центральным, который осуществляется нервной системой, и местным, опосредованным состоянием среды в непосредственной близости от кровеносных сосудов. Относительная значимость этих двух механизмов регуляции не во всех тканях одинакова. В некоторых областях тела, например, в коже и висцеральных областях, преобладает нервная регуляция кровотока, в то время как в других, например, в сердце и мозге, этот механизм играет лишь второстепенную роль.

Сосуды, вовлеченные в регуляцию скорости кровотока во всех органах и тканях, называются **резистивными артериолами**. Как следует из их названия, эти сосуды оказывают наибольшее сопротивление потоку крови, нагнетаемой сердцем к тканям, и, таким образом, играют важную роль в поддержании артериального кровяного давления. Их стенки состоят, в основном, из гладкомышечных волокон (см. рис. 43.1). Наличие гладких мышц позволяет изменять диаметр просвета сосуда. Когда гладкие мышцы сильно сокращаются, эндотелиальный слой сжимается и полностью перекрывает просвет сосуда. Когда гладкие мышцы полностью расслаблены, просвет сосуда максимально расширен. В любой фиксированный момент времени какая-то часть резистивных сосудов закрыта. Кроме того, гладкие мышцы резистивных сосудов частично сокращены (что создает тонус этих сосудов). Если бы все резистивные сосуды в теле одновременно расширились, то кровяное давление стремительно упало бы.

50.1. ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ СОСУДОВ

Гладкие мышцы сосудов ответственны за регуляцию общего периферического сопротивления, артериальный и венозный тонус и распределение кровотока по всему телу. Клетки гладких мышц мелкие, одноядерные и имеют форму веретена. Как правило, они уложены в виде спиральных или круговых слоев в больших кровеносных сосудах или одного кругового слоя в артериолах (рис. 50.1, *а* и *б*).

Части эндотелиальных клеток дают выросты в гладкомышечный слой сосудов (**миоэндотелиальные контакты**) на всем протяжении артериол (рис. 50.1, *в*). Через эти выросты функционально взаимодействуют эндотелий и расположенная рядом гладкая мышца сосуда. Однако тесную взаимосвязь между потенциалами действия и сокращениями, которую наблюдают в клетках скелетных мышц и кардиомиоцитах, в гладких мышцах сосудов не обнаружили. У гладких мышц сосудов также отсутствуют поперечные тубулы.

Градуальные изменения мембранного потенциала гладкомышечных клеток, как правило, связаны с увеличениями или уменьшениями силы сокращения мышцы. Сократительная активность этих клеток вызвана, в основном, нервными или гуморальными стимулами. Однако поведение гладких мышц в различных сосудах не одинаково. Например, некоторые сосуды, в частности, портального или брыжеечного кровообращения, содержат продольно ориентированные спонтанно активные гладкие мышцы. Потенциалы действия гладкомышечных клеток этих сосудов коррелируют с сокращениями и электрическим взаимодействием между клетками.

Гладкомышечные клетки сосудов содержат большое количество тонких (актиновых) и сравнительно малое количество толстых (миозиновых) филаментов. Эти филаменты выстроены вдоль длинной оси клетки, но не формируют видимых саркомеров с поперечными полосами. Однако полагают, что в этой ткани действует механизм скольжения филаментов и фосфорилирование поперечных мостиков регулирует скорость их цикличной работы. По сравнению со скелетной мышцей гладкая мышца сокращается более медленно, развивает бóльшую силу, которая может сохраняться в течение длительного периода времени при низком потреблении АТФ, и работает в большом диапазоне длины при физиологических условиях. Проведение от клетки к клетке через щелевые контакты происходит так же, как в сердечной мышце.

Как и в клетках скелетных мышц, взаимодействие между миозином и актином в клетках гладких мышц приводит к сокращению. Это взаимодействие, так же как и у скелетной мышцы, регулируется внутриклеточной концентрацией Ca^{2+}. Однако молекулярный механизм, посредством которого Ca^{2+} регулирует сокращение, отличается. Например, в гладкой мышце отсутствуют тропонин и быстрые натриевые каналы. Повышенная внутриклеточная концентрация Ca^{2+}, которая вызывает сокращение, может наступать за счет поступления кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы (**электромеханическое сопряжение**) и рецепторуправляемые кальциевые каналы (**фармакомеханическое сопряжение**) в сарколемме, так же как и через высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (рис. 50.2). Клетки расслабляются, когда свободный внутриклеточный Ca^{2+}: 1) закачивается обратно в саркоплазматический ретикулум; 2) откачивается из клетки кальциевым насосом, расположенным в клеточной мембране; 3) удаляется с помощью Na^+/Ca^{2+}-обменника, также расположенного в мембране клетки.

Фармакомеханическое сопряжение — доминирующий механизм, вызывающий сокращение гладких

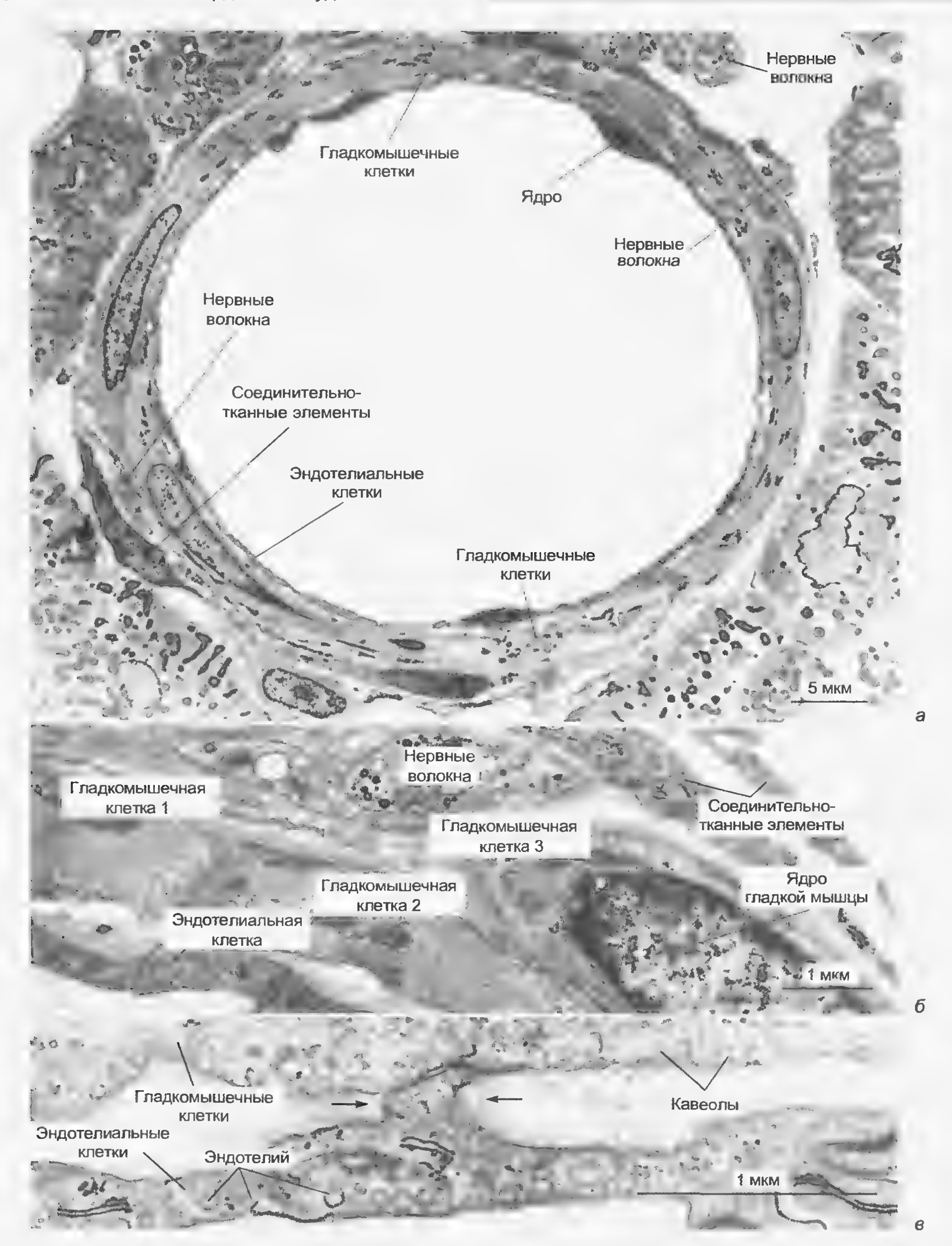


Рис. 50.1. (*а*) Электронная микрофотография артериолы желудочка кошки в поперечном сечении (внутренний диаметр равен приблизительно 40 мкм), снятая при малом увеличении. Большую часть стенки кровеносного сосуда составляют гладкомышечные клетки, продольная ось которых направлена приблизительно по окружности сосуда. Внутренняя выстилка сосуда состоит из одного слоя эндотелиальных клеток. Соединительнотканные элементы, такие как фибробласты и коллаген, составляют адвентициальный слой на периферии сосуда, в котором также встречаются нервные волокна. (*б*) Фрагмент стенки кровеносного сосуда из *а*. Этот участок состоит из однослойного эндотелия, среднего гладкомышечного (три профиля гладкомышечных клеток: 1, 2, 3) и адвентициального слоев (содержащего нервы и соединительную ткань). (*в*) Другой участок артериолы, показывающий область, в которой расположены рядом эндотелиальный и гладкомышечный слои. Вырост эндотелиальной клетки (между стрелками) близко подходит к поверхности прилегающей гладкой мышцы, формируя миоэндотелиальный контакт. Везикулы плазмалеммы видны и в эндотелии, и в гладкомышечной клетке (где такие пузырьки называются кавеолами)

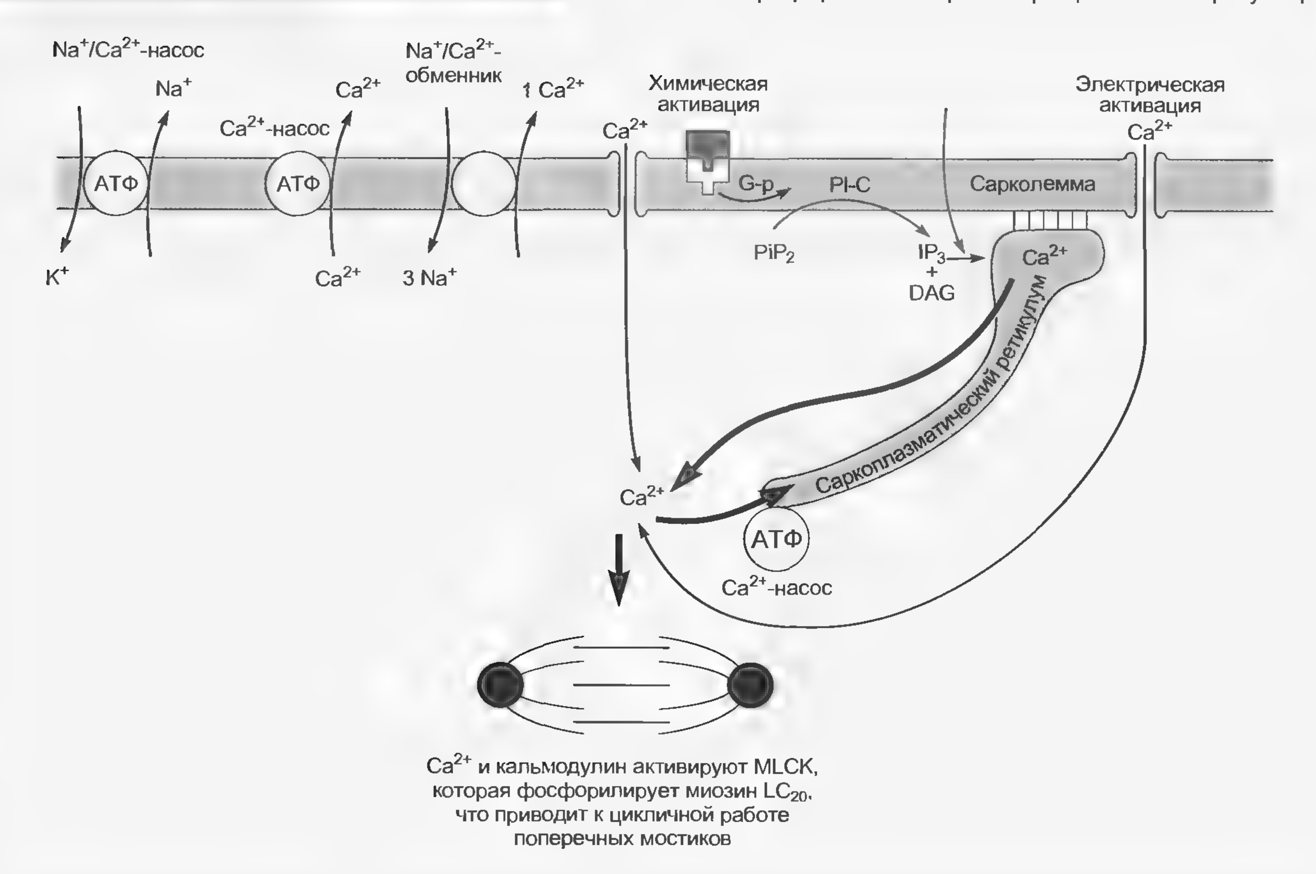


Рис. 50.2. Электромеханическое сопряжение в гладкой мышце сосуда. Кальций может входить в клетку через потенциалуправляемые (электромеханическое сопряжение) или рецепторуправляемые каналы (химическая активация, названная фармакомеханическим сопряжением) в сарколемме. Кальций также высвобождается из саркоплазматического ретикулума в ответ на воздействие инозитолтрисфосфата (IP_3) и закачивается обратно кальциевым насосом. Кальций выбрасывается из клетки кальциевым насосом и Na^+/Ca^{2+}-обменником (G-p — белок, связывающий гуаниновые нуклеотиды; PI-C — фосфолипаза С; PiP_2 — фосфатидилинозитол дифосфат; DAG — диацилглицерин; MLCK — киназа легкой цепи миозина; LC — легкая цепь киназы, молекулярная масса 20000)

мышц сосудов. Воздействия, которые вызывают такое сокращение или расслабление, оказывают такие вещества, как катехоламины, гистамин, ацетилхолин, серотонин, ангиотензин, аденозин, окись азота, CO_2, K^+, H^+ и простагландины (см. рис. 49.4). Они активируют рецепторы мембраны гладкой мышцы сосуда. Эти рецепторы, в свою очередь, активируют фосфолипазу С в реакции, сопряженной с белками, связывающими гуаниновые нуклеотиды (G-белки). Фосфолипаза С гидролизует в мембране фосфатидилинозитол дифосфат, в результате чего образуется диацилглицерол и инозитолтрисфосфат; последний вызывает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Кальций связывается с кальмодулином, который, в свою очередь, присоединяется к киназе легкой цепи миозина. Этот активированный комплекс «Ca^{2+} - кальмодулин миозинкиназа» фосфорилирует легкие цепи (20000 Да) миозина. Фосфорилированная миозин-АТФаза затем активируется актином, и получающаяся в результате цикличная работа поперечных мостиков инициирует сокращение.

И, наконец, чувствительность сократительного регуляторного аппарата к Ca^{2+} увеличивается агонистами. Хотя механизм этой повышенной чувствительности все еще не ясен, похоже, что в него вовлечены G-белки. Расслабление происходит, когда киназа легкой цепи миозина инактивирована дефосфорилированием, а концентрация внутриклеточного Ca^{2+} снижается за счет его захвата саркоплазматическим ретикулумом и выведением из клетки Ca^{2+}-насосом и Na^+/Ca^{2+}-обменником. Локальные гуморальные сдвиги изменяют степень сокращения гладкой мышцы сосуда, а такие факторы, как повышенная температура или повышенный уровень двуокиси углерода, приводят к релаксации этой ткани.

Большинство артерий и вен тела иннервируется исключительно волокнами симпатической нервной системы. Эти нервные волокна вызывают тоническое сокращение гладких мышц стенок кровеносных сосудов. Такой эффект был продемонстрирован при перерезке или охлаждении симпатических нервов, идущих к сосудистому руслу (например, мышцы), что приводит к увеличению кровотока (кровеносные сосуды расслабляются). Как прямая, так и рефлекторная активации симпатических нервов увеличивают сосудистое сопротивление. В отличие от симпатических нервов, парасимпатические способствуют уменьшению сосудистого сопротивления, но иннервируют лишь небольшую часть кровеносных сосудов, главным образом в некоторых внутренних органах и органах малого таза.

50.2. ВНУТРЕННЯЯ (ЭНДОГЕННАЯ), ИЛИ МЕСТНАЯ, РЕГУЛЯЦИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА

50.2.1. Ауторегуляция и миогенная регуляция

В некоторых тканях кровоток устанавливается в соответствии с метаболической активностью ткани. Кроме того, изменения перфузионного (артериального) давления при постоянном уровне метаболизма ткани приводят к изменениям сопротивления сосудов, поддерживающих постоянный уровень кровотока. Этот механизм обычно называют ауторегуляцией кровотока; он проиллюстрирован на графике рис. 50.3.

Эти данные получили на препарате скелетной мышцы, которая была полностью изолирована от остальной части тела животного и находилась в состоянии покоя. Давление резко увеличивали или уменьшали от контрольного значения 100 мм рт. ст. Значения объемной скорости кровотока, наблюдаемого сразу же после изменения перфузионного давления, обозначены красными кружками. Поддержание измененного давления на каждом новом уровне сопровождалось возвращением или приближением объемной скорости кровотока в течение 30–60 с к контрольному уровню, белые кружки обозначают значения объемной скорости установившегося кровотока. В диапазоне давлений от 20 до 120 мм рт. ст. значения объемной скорости установившегося кровотока приблизительно постоянны. Вычисление сопротивления (давление/кровоток) сосудистого русла в стационарных условиях показывает, что резистивные сосуды суживаются при повышении перфузионного давления и расширяются при его уменьшении.

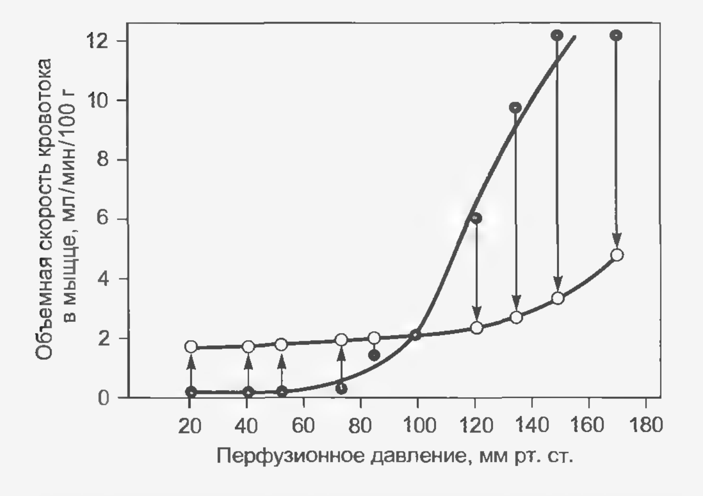


Рис. 50.3. Отношение «давление—кровоток» в сосудистом русле скелетной мышцы собаки. Красные кружки обозначают значения объемной скорости кровотока, полученные сразу после резких изменений в перфузионном давлении от контрольного уровня (точка пересечения линий). Белые кружки обозначают значения объемной скорости установившегося кровотока при новых значениях перфузионного давления (с изменениями из Jones R.D., Berne R.M.: *Circ. Res.* 14:126, 1964)

Почему кровоток остается постоянным при изменении перфузионного давления, не известно, но, по-видимому, это лучше всего объясняется действием **миогенного механизма**. *Согласно миогенному механизму, гладкая мышца сосуда сокращается в ответ на увеличение разности давлений между внутренней и наружной стенками кровеносного сосуда (трансмуральное давление) и расслабляется в ответ на уменьшение трансмурального давления.* Поэтому начальное увеличение кровотока, произведенное резким увеличением перфузионного давления, которое пассивно расширяет кровеносные сосуды, сопровождается возвращением

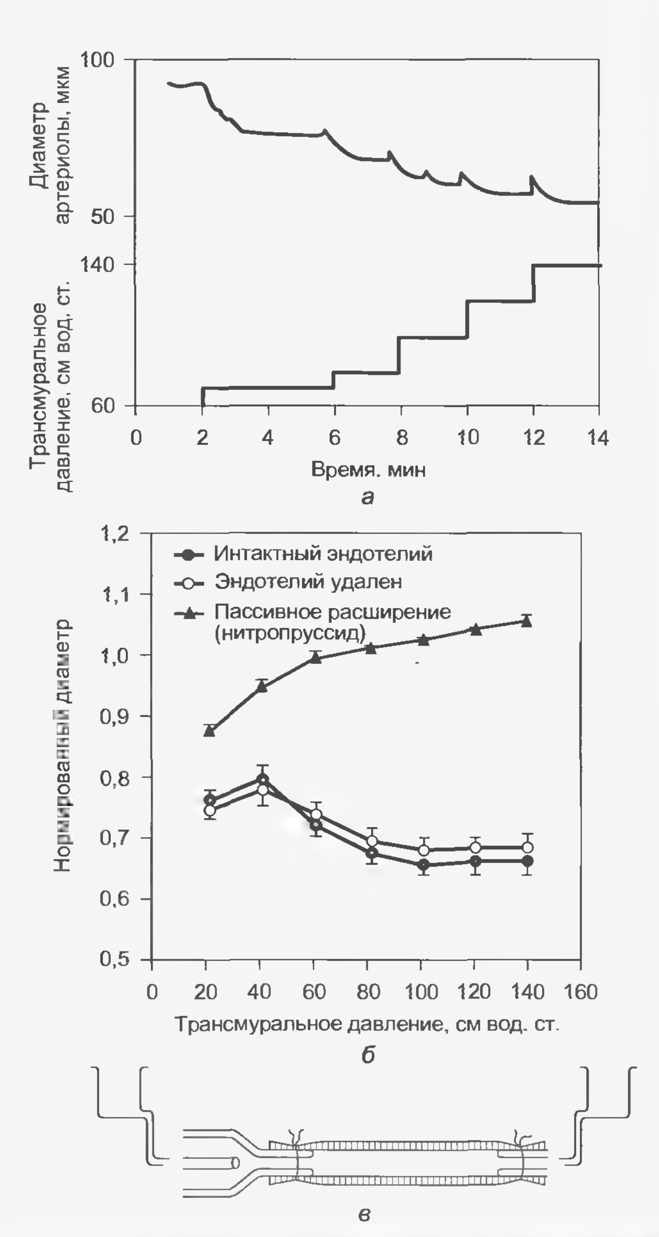


Рис. 50.4. (*а*) Сужение изолированных артериол сердца в ответ на увеличения трансмурального давления при отсутствии тока перфузата в кровеносном сосуде. (*б*) Удаление эндотелия не влиявт на сужение артериолы в ответ на увеличение трансмурального давления. (*в*) Схема артериолы с введенными канюлями. Когда при действии нитропруссида гладкие мышцы расслабляются, артериола пассивно расширяется за счет увеличения трансмурального давления (с изменениями из Kuo L., Davis M.J., Chilian W.M.: *Am. J. Physiol.* 259:H1063, 1990)

кровотока к прежнему контрольному уровню за счет сокращения гладких мышц резистивных сосудов.

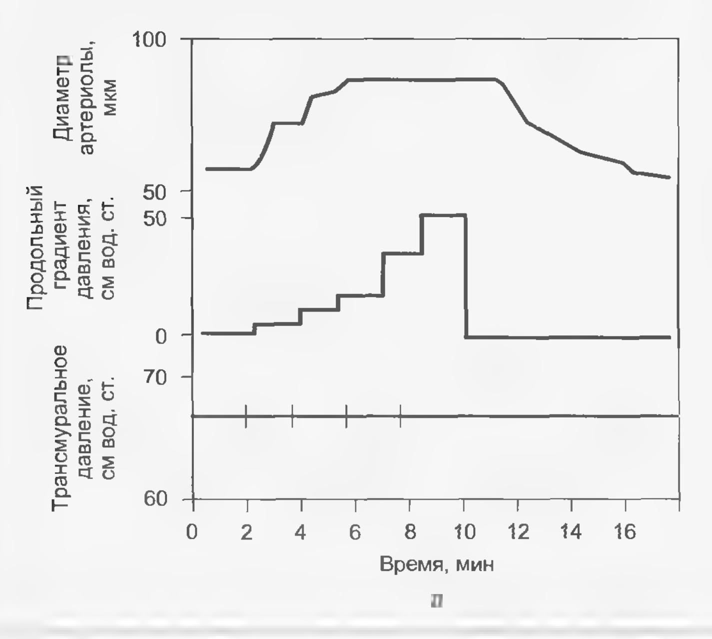
Пример миогенного ответа показан на рис. 50.4. В оба конца изолированной артериолы из сердца молодой свиньи вводили канюли; трансмуральное давление (внутрисосудистое давление минус внесосудистое) и объемная скорость кровотока через артериолу могли быть установлены на нужном уровне. При отсутствии кровотока в артериоле последовательное увеличение трансмурального давления вызывало постепенное уменьшение диаметра сосуда (рис. 50.4, *а*). Этот ответ не зависел от эндотелия, потому что был одинаковым у интактных сосудов и сосудов с удаленным эндотелием (рис. 50.4, *б*). У артериол, которые расслаблялись за счет прямого действия нитропруссида на гладкие мышцы сосудов, только пассивно увеличивался диаметр при возрастании трансмурального давления. Механизм, который делает возможным сокращение сосуда при его расширении, до сих пор неизвестен. Однако так как растяжение гладкой мышцы сосуда повышает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+}, то предполагают, что увеличение трансмурального давления активирует кальциевые каналы в мембране.

Кровяное давление у здоровых людей поддерживается на постоянном уровне посредством рефлекса с барорецепторов, и можно было бы ожидать, что миогенный механизм будет неэффективен при нормальных условиях. Однако когда человек встает из положения лежа, в нижних конечностях происходят большие изменения в трансмуральном давлении и прекапиллярные сосуды суживаются в ответ на воздействие этого растяжения. Это сужение вместе с гидростатическим давлением, создаваемым вертикальным столбом крови от сердца до ног, приводит к приостановке кровотока в большинстве капилляров. После этого уменьшается капиллярная фильтрация, пока увеличение онкотического давления плазмы и давления интерстициальной жидкости не сбалансирует повышенное капиллярное гидростатическое давление, вызванное сменой горизонтального положения на вертикальное.

50.2.2. Регуляция, опосредованная эндотелием

Уже говорилось о том, что раздражение эндотелия может вызвать вазоактивный ответ гладких мышц сосудов. Чтобы продемонстрировать этот ответ экспериментально, трансмуральное давление в изолированной артериоле поддерживали на постоянном уровне. Потом объемную скорость потока перфузата постепенно увеличивали, поднимая резервуар с перфузионной жидкостью, соединенный с одним концом артериолы, в то время как резервуар, связанный с другим концом артериолы, одновременно опускали на то же самое расстояние. Эта манипуляция увеличивает продольный градиент давления вдоль сосуда, и происходит вазодилатация (рис. 50.5, *а*). Вазодилатация, возможно, вызвана эндотелиальным фактором релаксации (окись азота), который высвобождается из эндотелия в ответ на действие напряжения сдвига (shear stress), вызванное увеличением линейной скорости потока перфузата. Если у артериол удален эндотелий, то при увеличении скорости течения перфузата сосуды не расширяются (рис. 50.5, *б*).

Если у человека в положении стоя сопротивление артериол не увеличится, то гидростатическое давление в нижних отделах ног достигнет таких высоких значений, что из капилляров в интерстициальное пространство выйдет очень большое количество жидкости, которая вызовет отек.



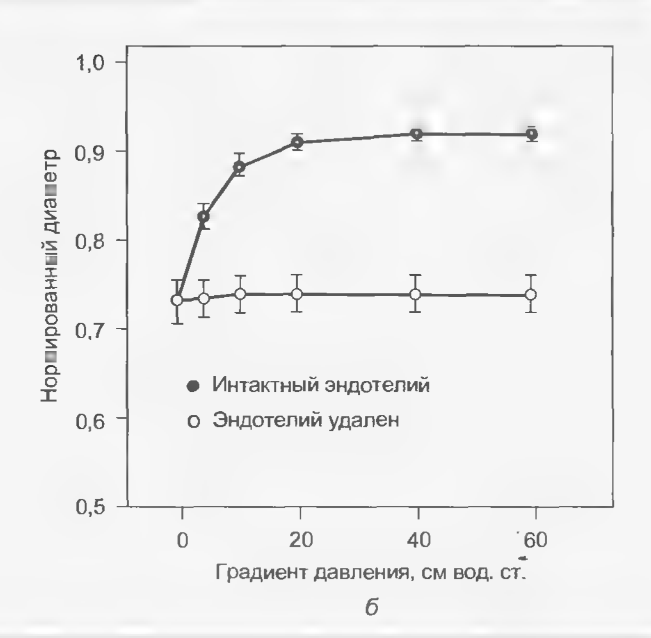


Рис. 50.5. (*а*) Вазодилатация, вызванная потоком перфузата в изолированной артериоле сердца при постоянном трансмуральном давлении. Поток перфузата постепенно усиливали за счет увеличения градиента давления вдоль длинной оси артериолы (продольный градиент давления). (*б*) Вазодилатация, вызванная потоком перфузата, нивелируется удалением эндотелия артериолы (с изменениями из Kuo L., Davis M.J., Chilian W.M.: *Am. J. Physiol.* 259:H1063, 1990)

50.2.3. Метаболическая регуляция

Согласно метаболическому механизму, кровоток регулируется метаболической активностью ткани. Любое вмешательство, которое приводит к тому, что поступление O_2 становится неадекватным требованиям обмена веществ данной ткани, вызывает образование сосудорасширяющих метаболитов. Эти метаболиты высвобождаются из ткани, их локальное воздействие приводит к расширению резистивных сосудов. Когда уровень метаболизма ткани повышается или поступление O_2 к ткани уменьшается, то высвобождается большее количество сосудорасширяющих веществ и в ткани увеличивается концентрация метаболитов.

Кандидаты в сосудорасширяющие вещества

Для метаболической вазодилатации в качестве биологически активных было предложено много веществ. Это молочная кислота, CO_2, водородные ионы и др. Однако уменьшение сосудистого сопротивления, вызванное действием сверхнормальных концентраций этих сосудорасширяющих веществ, прекращается значительно быстрее, чем расширение, наблюдаемое при физиологическом увеличении метаболической активности.

Изменения в напряжении O_2 могут изменять степень сокращения гладкой мышцы сосуда. Увеличение P_{O_2} вызывает сокращение, уменьшение — расслабление. Однако измерение P_{O_2} в резистивных сосудах показывает, что в широком диапазоне P_{O_2} (от 11 до 343 мм рт. ст.) не существует никакой корреляции между P_{O_2} и диаметром артериол. Кроме того, если бы P_{O_2} непосредственно отвечало за напряжение (tension) гладких мышц сосуда, то не следовало бы ожидать корреляции между продолжительностями артериальной окклюзии и реактивной гиперемии (кровотока выше контрольного уровня после снятия артериальной окклюзии) (рис. 50.6). Как при короткой (от 5 до 10 с), так и при длительной (от 1 до 3 мин) окклюзии венозная кровь становится ярко-красной (хорошо насыщена кислородом) в течение 1 или 2 с после снятия артериальной окклюзии. Следовательно, гладкие мышцы резистивных сосудов должны находиться под воздействием высокого P_{O_2} в каждом случае. Однако более продолжительные окклюзии приводят к более длинным периодам реактивной гиперемии. Эти наблюдения больше согласуются с высвобождением сосудорасширяющего метаболита из ткани, чем с прямым влиянием P_{O_2} на гладкую мышцу сосуда.

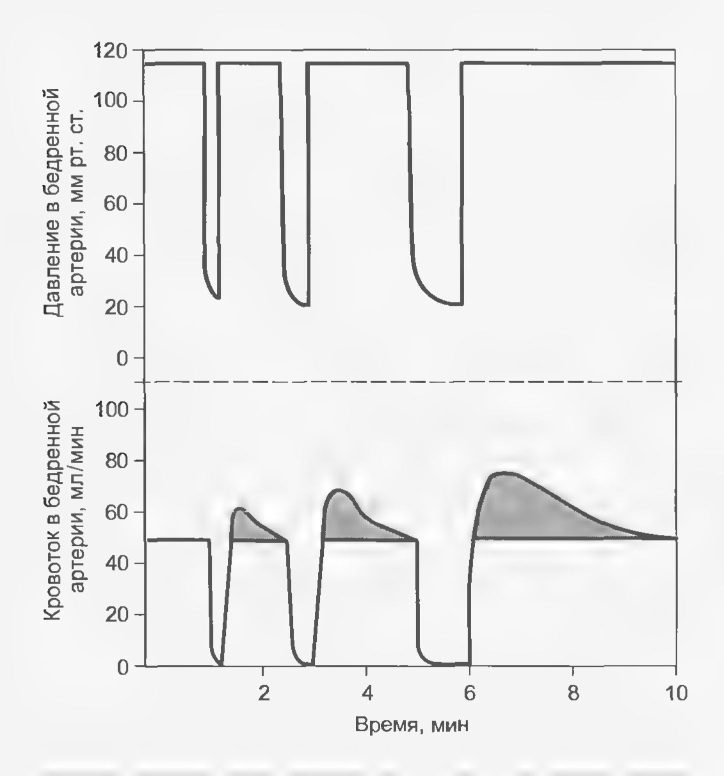


Рис. 50.6. Реактивная гиперемия в задней конечности собаки после 15-, 30- и 60-секундной окклюзии бедренной артерии (Berne R. M. неопубликованные наблюдения)

Ионы калия, неорганический фосфат и осмолярность интерстициальной жидкости также могут вызвать вазодилатацию. Во время сокращения скелетной мышцы высвобождаются K^+ и фосфат и увеличивается осмолярность. Поэтому эти факторы могут вносить вклад в **активную гиперемию** (усиленный кровоток, вызванный увеличенной активностью ткани). Однако значительные увеличения концентрации фосфата и осмолярности не наблюдаются на протяжении всего времени сокращения мышцы, они могут только транзиторно увеличивать кровоток. Следовательно, концентрация фосфата и осмолярность, вероятно, не опосредуют вазодилатацию, наблюдаемую при мышечной активности. Калий выделяется в начале сокращения скелетной мышцы или при усилении сердечной деятельности и может отвечать за начальное уменьшение сопротивления сосудов, наблюдаемое при физической нагрузке или усиленной работе сердца. Однако высвобождение K^+ непродолжительно несмотря на то, что артериолы расширены в течение всего периода увеличенной мышечной активности. Кроме того, реоксигенированная венозная кровь, полученная от активных сердечной и скелетной мышц, пребывающих в состоянии непрерывной физической нагрузки, не вызывает вазодилатации при введении в тестируемое сосудистое русло. Трудно представить, как оксигенация венозной крови могла бы изменить содержание в ней K^+ или фосфата или ее осмолярность и, таким образом, нивелировать свой сосудорасширяющий эффект. Поэтому какое-то другое вещество, а не калий, должно опосредовать вазодилатацию, обусловленную метаболической активностью ткани.

Аденозин, участвующий в регуляции коронарного кровотока, может также принимать участие в регуляции резистивных сосудов в скелетной мышце. Также некоторые простагландины могут быть важными посредниками вазодилатации в некоторых сосудистых руслах. Таким образом, множество кандидатов было предложено в качестве посредников метаболической вазодилатации и относительный вклад каждого из них остается предметом для дальнейших исследований.

Базальный тонус сосудов

Метаболическая регуляция сосудистого сопротивления при помощи высвобождения вазодилататора ос-

новывается на существовании базального тонуса сосудов. Совершенно очевидно, что гладкая мышца сосуда обладает тонической активностью, или базальным тонусом, в отличие от тонуса скелетных мышц, не зависящим от нервной системы. Таким образом, некий метаболический фактор должен отвечать за поддержание этого тонуса. Он не известен, но за это могут быть ответственны следующие факторы: 1) проявление миогенной активности в ответ на растяжение, вызванное давлением крови; 2) высокое напряжение O_2 артериальной крови; 3) присутствие ионов кальция.

Реактивная гиперемия

Благодаря экспериментам, в которых проверяли продолжительность реактивной гиперемии после того, как сосуд был пережат, были получены доказательства существования метаболического фактора, локально регулирующего кровоток ткани. Если поступление артериальной крови в сосудистое русло остановлено от нескольких секунд до нескольких минут, кровоток при снятии окклюзии сразу же превышает тот, который был перед окклюзией, и постепенно возвращается к контрольному значению. Это увеличение кровотока называется **реактивной гиперемией**. На рис. 50.6 поступление крови к ноге было остановлено за счет пережатия бедренной артерии на 15, 30 и 60 с. При снятии 60-секундной окклюзии наблюдался максимальный кровоток, который был на 70 % больше, чем в контроле, и возвращался к контрольному значению в течение приблизительно 110 с.

Когда тот же самый эксперимент выполнен на людях при помощи раздувания наложенной на плечо манжеты от прибора для измерения кровяного давления, то расширение резистивных сосудов руки и предплечья сразу же после того, как из манжеты выпускали воздух, обнаруживается по ярко-красному цвету кожи и наполнению вен. В определенных пределах максимальный кровоток и, особенно, продолжительность реактивной гиперемии пропорциональны продолжительности окклюзии (см. рис. 50.6). Если осуществлять движения конечностью в течение периода окклюзии, то реактивная гиперемия усиливается. Эти наблюдения и тесные взаимоотношения, которые существуют между метаболической активностью и кровотоком в интактной конечности, согласуются с метаболическим механизмом местной регуляции кровотока в ткани.

Согласованность расширения артерий и артериол

Когда гладкие мышцы артериол расслабляются в ответ на действие сосудорасширяющих метаболитов, чье высвобождение вызвано уменьшением отношения поступления кислорода к потребности в нем ткани, то может уменьшиться сопротивление в артериях, которые снабжают кровью эти артериолы. В результате кровоток становится больше, чем при расширении только одних артериол. Возможны два механизма, которые могут отвечать за эту согласованность расширения артерий и артериол. Первый механизм: вазодилатация распространяется по микрососудам и, когда расширение возникает в артериолах, оно может распространяться по сосуду из артериол обратно к артериям. Второй механизм: вызванное метаболитом расширение артериол ускоряет кровоток в снабжающих их кровью артериях. Эта бóльшая скорость кровотока увеличивает действие напряжения сдвига на эндотелий артерии, который может, в свою очередь, инициировать вазодилатацию за счет высвобождения окиси азота (см. рис. 50.5).

Заболевание артериальных стенок может привести к непроходимости артерий и симптомам перемежающейся хромоты, когда непроходимость артерий возникает в нижних конечностях. Симптомы заключаются в появлении боли в ноге, когда человек ходит или поднимается по лестнице, и в уменьшении боли при остановке. Болезнь называется **облитерирующий тромбоангиит** и чаще встречается у курильщиков. При непродолжительной ходьбе резистивные сосуды максимально расширяются за счет локального высвобождения метаболита; когда потребность мышц в кислороде увеличивается при продолжительной ходьбе, кровоток не может увеличиться адекватно потребности мышцы в кислороде, и в результате возникают боли, вызванные ишемическим состоянием мышцы.

50.3. ЦЕНТРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА

50.3.1. Симпатическая вазоконстрикция

Ряд областей в продолговатом мозге влияют на сердечно-сосудистую деятельность. Раздражение дорзолатеральной области продолговатого мозга (**прессорная область**) вызывает вазоконстрикцию, увеличение частоты сердечных сокращений и усиление сокращений миокарда. Раздражение области, расположенной каудальней и вентромедиальней прессорной области, приводит к снижению кровяного давления. Эта **депрессорная область** оказывает действие за счет прямого тормозного влияния на спинной мозг и торможения прессорной области продолговатого мозга. Эти области не являются истинно анатомическими центрами, которые можно различить по скоплению клеток, а представляют собой «физиологический» центр.

Нисходящие волокна из прессорных областей оканчиваются на различных уровнях пояснично-грудного отдела (от Th1 до L2 или L3). Волокна из интермедиолатерального серого вещества спинного мозга выходят в составе передних корешков, но отходят от моторных волокон и соединяются с симпатическими паравертебральными стволами через белые соединительные ветви. Эти преганглионарные белые (миелинизированные) волокна могут идти вверх или вниз в симпатической цепочке, чтобы образовывать синапсы в различных ганглиях внутри цепочки или определенных отдаленных ганглиях, лежащих за ее пределами. Постганглионарные серые ветви (немиелинизированные) затем

присоединяются к спинномозговым нервам соответствующего сегмента и сопровождают их на периферию, где иннервируют артерии и вены. Постганглионарные симпатические волокна из различных ганглиев присоединяются к большим артериям и сопровождают их в виде сети, окутывающей стенки резистивных и емкостных сосудов.

Прессорные области находятся в состоянии тонической активности. Рефлекторные или гуморальные воздействия, усиливающие эту активность, приводят к увеличению частоты импульсов, которые достигают терминальных ветвей, подходящих к сосудам. Затем из терминалей высвобождается сосудосуживающий нейротрансмиттер (**норадреналин**) и вызывает сужение (α-адренергический эффект) резистивных сосудов. Торможение прессорных областей снижает их тоническую активность и, следовательно, уменьшает частоту импульсации в эфферентных нервных волокнах, в результате чего происходит вазодилатация. Таким образом, нервная регуляция периферического кровообращения осуществляется, прежде всего, за счет изменения количества импульсов, приходящих по сосудосуживающим волокнам симпатических нервов к кровеносным сосудам.

Перерезка симпатических нервов, идущих к конечности, приводит к утрате симпатического сосудистого тонуса и, таким образом, увеличивает кровоток в конечности. Со временем сосудистый тонус восстанавливается за счет увеличения базального (эндогенного) тонуса.

В обеих областях, прессорной и депрессорной, тоническая активность может претерпевать ритмические изменения, что проявляется в виде колебаний артериального давления. Некоторые ритмические изменения (**волны Траубе – Геринга**) совпадают с частотой дыхания и вызваны периодическим увеличением симпатической импульсации, идущей к резистивным сосудам. Другие флуктуации симпатической активности (**волны Майера**) происходят с частотой, более низкой, чем частота дыхания.

50.3.2. Сосудосуживающее влияние симпатической нервной системы на резистивные и емкостные сосуды

Сосудосуживающие волокна симпатической нервной системы иннервируют артерии, артериолы и вены, но нервное влияние на большие сосуды имеет гораздо меньшее функциональное значение, чем на артериолы и мелкие артерии. Емкостные сосуды (вены) более чувствительны к возбуждению симпатических нервов, чем резистивные; они достигают максимального сужения при более низкой частоте стимуляции. Однако у емкостных сосудов отсутствуют β-адренергические рецепторы, и они не реагируют на сосудорасширяющие метаболиты. Норадреналин является нейротрансмиттером, который высвобождается из терминалей симпатических нервов, оканчивающихся на кровеносных сосудах. Многие факторы, например, циркулирующие гормоны и, особенно, вещества, которые выделяются местно, изменяют высвобождение норадреналина из везикул нервных окончаний.

Ответы резистивных и емкостных сосудов кошки на стимуляцию симпатических волокон показаны на рис. 50.7. При постоянном артериальном давлении стимуляция симпатического волокна снижает кровоток (сужение резистивных сосудов — артериол) и уменьшает объем крови в ткани (сужение емкостных сосудов — вен). Быстрый отток крови из емкостных сосудов (вен) приводит к быстрому уменьшению объема ткани, в то время как поступление внесосудистой жидкости в капилляры (отток внесосудистой жидкости из ткани) вызывает медленно развивающееся уменьшение объема ткани (направо от стрелки). Потеря тканевой жидкости является следствием пониженного капиллярного гидростатического давления, вызванного сужением резистивных сосудов. При сужении резистивных сосудов устанавливается новое равновесие сил, ответственных за фильтрацию и абсорбцию через стенку капилляра.

В дополнение к активным изменениям диаметра сосуда (сокращению и расслаблению его гладкой мышцы) пассивные изменения также вызываются исключительно изменением внутрисосудистого давления. Увеличение внутрисосудистого давления расширяет сосу-

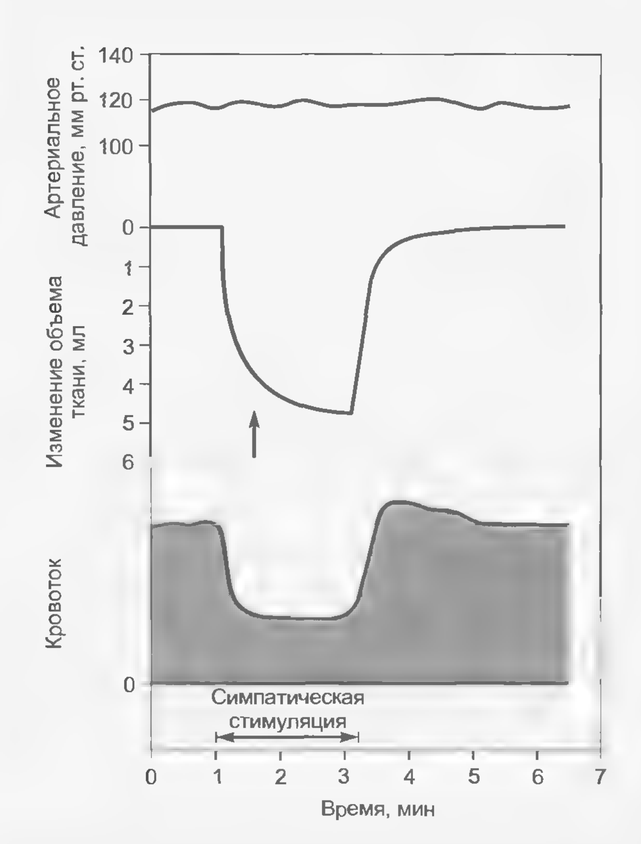


Рис. 50.7. Влияние стимуляции (2 Гц) симпатического нерва на кровоток и объем ткани в задней части тела кошки. Стрелка обозначает изменение в наклоне кривой объема ткани, где уменьшение объема, вызванное опустошением емкостных сосудов, прекращается и становится заметной потеря экстраваскулярной жидкости (с изменениями из Mellander S.: *Acta. Physiol. Scand.* 50 (suppl 176):1, 1960)

ды, а снижение уменьшает диаметр сосудов, что обусловлено реакцией эластичных компонентов их стенок.

На фоне базального тонуса сосудов стимуляция симпатических нервов в физиологических границах вызывает мобилизацию из ткани приблизительно одной третьей части объема крови. Базальный тонус очень низок у емкостных сосудов; если они денервированы в эксперименте, то очень большие дозы ацетилхолина вызывают незначительные увеличения объема. Поэтому объем крови в ткани при базальном сосудистом тонусе близок к максимальному. Большее количество крови может быть изгнано из емкостных сосудов кожи, чем из емкостных сосудов мышцы. Эти различия зависят частично от большей чувствительности сосудов кожи к симпатической стимуляции, но также частично и от того, что у них базальный тонус более низкий, чем у сосудов мышц. Поэтому при отсутствии нервных влияний емкостные сосуды кожи содержат большее количество крови.

Кровь выбрасывается из емкостных сосудов в ответ на действие физиологических стимулов. Например, в течение физической нагрузки активация симпатических нервных волокон приводит к сужению вен и, следовательно, увеличивает давление сердечного наполнения. При артериальной гипотензии (как и при кровоизлиянии) емкостные сосуды суживаются, что помогает компенсировать понижение центрального венозного давления, вызванного потерей крови.

При геморрагическом шоке резистивные сосуды суживаются и, таким образом, способствуют поддержанию или восстановлению артериального давления. При артериальной гипотензии, когда внутрисосудистое давление понижено, усиленное сужение артериол также ведет к небольшому выбросу крови из ткани в связи с реакцией постартериолярных сосудов. Кроме того, внесосудистая жидкость поступает в капилляры из-за увеличения процессов абсорбции в ответ на пониженное капиллярное гидростатическое давление (см. также гл. 53).

50.3.3. Влияние парасимпатической нервной системы

Черепномозговые эфферентные волокна парасимпатической нервной системы иннервируют кровеносные сосуды головы и внутренних органов, в то время как волокна крестцового отдела — кровеносные сосуды половых органов, мочевого пузыря и толстой кишки. Скелетные мышцы и кожа не получают парасимпатической иннервации. Так как только небольшое количество резистивных сосудов тела иннервируется парасимпатическими волокнами, влияние этих холинергических волокон на общее сосудистое сопротивлении незначительно.

Стимуляция парасимпатических волокон, иннервирующих слюнные железы, вызывает выраженную вазодилатацию. Сосудорасширяющий полипептид, **брадикинин**, образующийся локально при действии фермента на белковый субстрат плазмы и присутствующий в лимфатических сосудах слюнной железы, обусловливает вазодилатацию, вызванную этой стимуляцией. Брадикинин также образуется в других экзокринных железах, таких как слезные и потовые. Его присутствие в поте может быть частично ответственно за расширение кожных кровеносных сосудов, которое происходит при потоотделении.

50.3.4. Гуморальные факторы

Адреналин и норадреналин оказывают сильное воздействие на периферические кровеносные сосуды. В скелетной мышце адреналин в небольших концентрациях вызывает расширение резистивных сосудов (**β-адренергический эффект**), а при высоких концентрациях их сужает (**α-адренергический эффект**). В коже адреналин вызывает только вазоконстрикцию, тогда как во всех сосудистых руслах вазоконстрикция – первичный эффект воздействия норадреналина. При стимуляции из надпочечников в кровеносную систему может выделяться адреналин и норадреналин.

Однако при физиологических условиях воздействие катехоламинов, выделяющихся из мозгового вещества надпочечников, менее значимо, чем воздействие норадреналина, освобождающегося при активации симпатических нервов (см. также гл. 46).

50.3.5. Сосудистые рефлексы

Области продолговатого мозга, которые опосредуют симпатический эффект и эффект блуждающих нервов, находятся под влиянием нервных импульсов, возникающих в барорецепторах, хеморецепторах, гипоталамусе, коре больших полушарий и коже. На эти области продолговатого мозга также воздействуют изменения концентраций CO_2 и O_2 в крови.

Артериальные барорецепторы

Барорецепторы (или **рецепторы давления**) являются рецепторами растяжения и располагаются в каротидных синусах. Каротидные синусы — это слегка расширенные области внутренних сонных артерий. Барорецепторы также располагаются в дуге аорты (рис. 50.8 и 50.9). Импульсы, возникающие в каротидном синусе, идут вверх по синусному нерву (нерв Геринга) к языкоглоточному нерву и по последнему — к **ядру одиночного пучка** (nucleus of the tractus solitarius - NTS) продолговатого мозга. NTS является местом центральных проекций хеморецепторов и барорецепторов. Его стимуляция приводит к торможению импульсации, идущей по симпатическим нервам к периферическим кровеносным сосудам (депрессор), в то время как разрушение — к вазоконстрикции (прессор). Импульсы, которые возникают в барорецепторах дуги аорты, достигают NTS по афферентным волокнам блуждающего нерва. Нервные окончания барорецепторов в стенке каротидного синуса и дуги аорты отвечают на растяжение и деформацию сосуда, вызванную изменени-

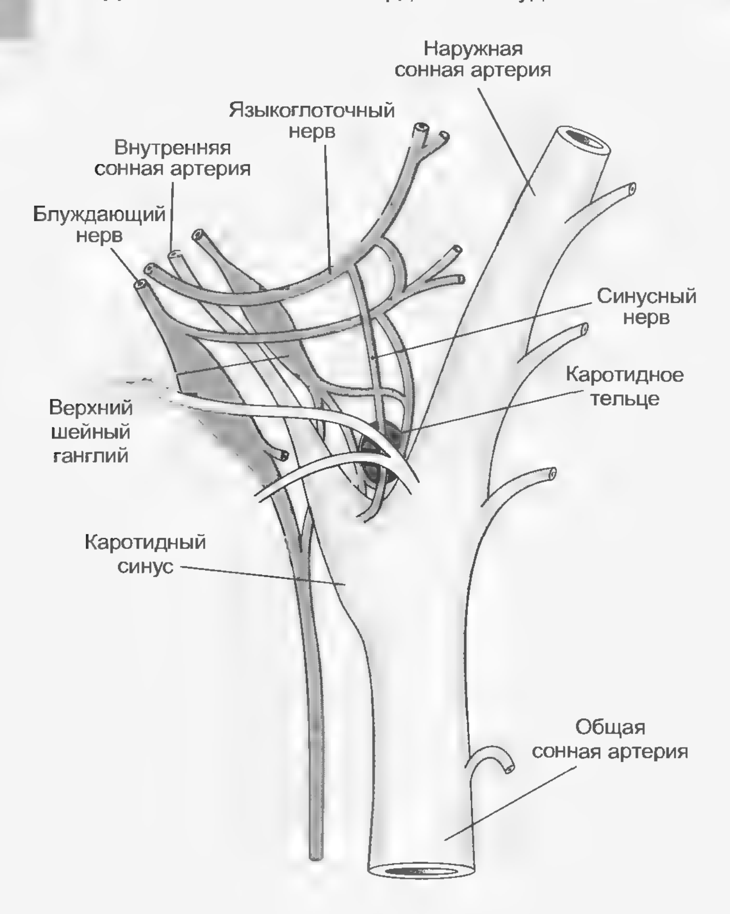


Рис. 50.8. Схематическое изображение каротидного синуса и каротидного тельца и их иннервации у собаки (с изменениями из Adams W.E.: *The comparative morphology of the carotid body and carotid sinus*, Springfield, Ill, 1958, Charles. C. Thomas)

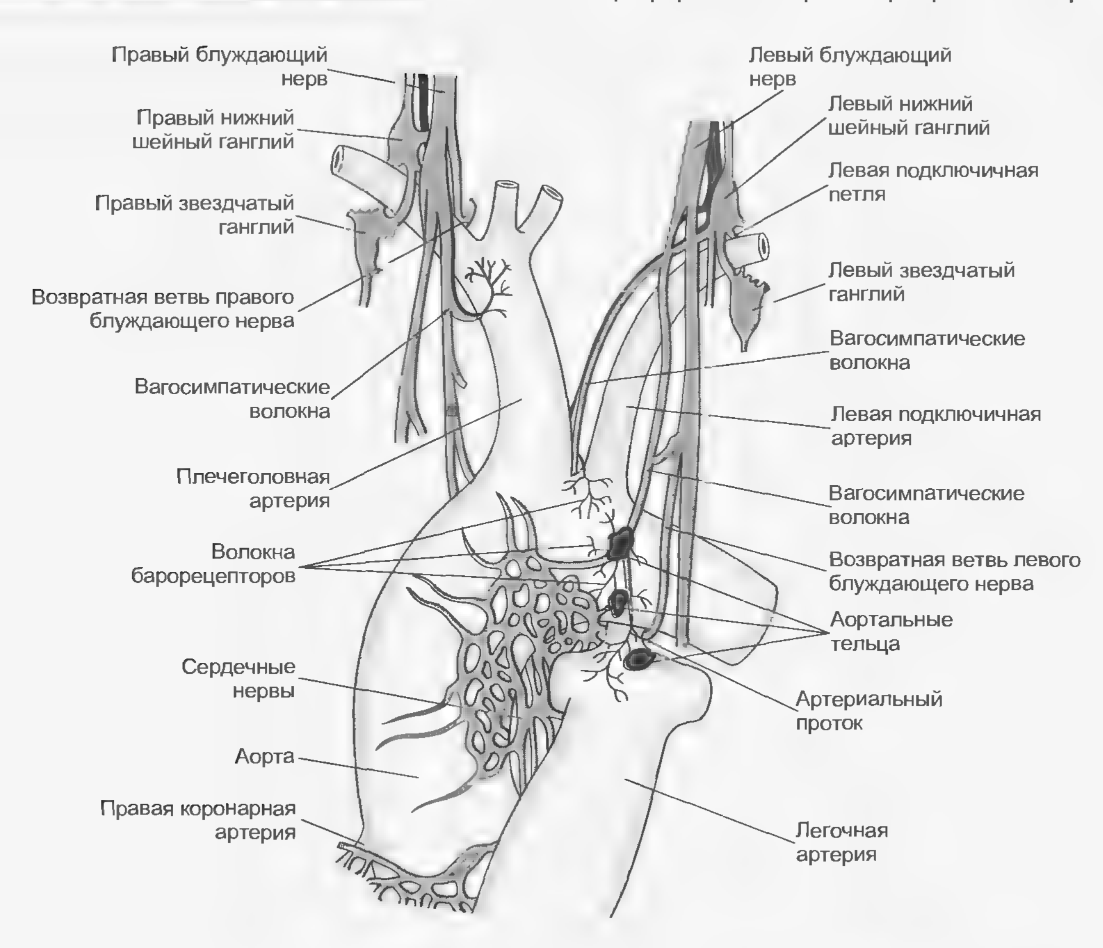
ями артериального давления. Частота импульсации в этих нервных окончаниях увеличивается при повышении кровяного давления и уменьшается при снижении. Увеличение частоты импульсации при повышении артериального давления приводит к торможению прессорных областей, в результате чего происходит периферическая вазодилатация и снижение кровяного давления. Брадикардия, вызванная активацией сердечных ветвей блуждающего нерва, вносит вклад в снижение давления крови.

Барорецепторы каротидного синуса и аорты оказывают не одинаковые по силе эффекты на периферическое сопротивление в ответ на непульсирующие изменения кровяного давления. Барорецепторы каротидного синуса более чувствительны, чем барорецепторы в дуге аорты. Изменение давления в каротидном синусе вызывает большее изменение в системном артериальном давлении, чем такое же изменение давления в дуге аорты. Однако барорецепторы двух зон на пульсирующие изменения кровяного давления отвечают одинаково.

Каротидный синус может быть изолирован вместе с синусным нервом от остальной части кровообращения и перфузироваться от животного-донора или при помощи искусственной системы перфузии. В этих условиях изменения давления в нем связаны с соответствующими изменениями в кровяном давлении животного-донора. Рецепторы в стенке каротидного синуса более чувствительны к регулярным колебаниям давления, чем к поддерживаемому постоянному давлению. Это иллюстрируется на рис. 50.10, на котором показано, что в условиях нормального среднего давления крови (приблизительно 100 мм рт. ст.) при повышении давления во время ранней систолы возникает разряд импульсов, регистрируемых от единичного волокна синусного нерва, и только несколько спайков наблюдается в течение поздней систолы и ранней диастолы. При более низких величинах давления эти фазные изменения даже более заметны, но суммарная частота разряда снижена. Порог кровяного давления для возникновения импульсации в синусных нервах равен приблизительно 50 мм рт. ст., а максимальная непрерывная импульсация происходит при значениях давления порядка 200 мм рт. ст. Так как барорецепторы проявляют некоторую степень адаптации, то их ответ при любом уровне среднего артериального давления более значителен при большом, чем при малом пульсовом давлении. Этот ответ иллюстрируется на рис. 50.11, на котором показано влияние сглаживания колебаний давления в каротидном синусе на частоту импульсации в волокне синусного нерва и на системное артериальное давление. Когда пульсовое давление в каротидных синусах снижалось воздушной камерой, а среднее давление оставалось постоянным, частота электрических импульсов, зарегистрированных от синусного нервного волокна, уменьшалась, а системное артериальное давление увеличивалось. Восстановление пульсового давления в каротидном синусе возвращало частоту разряда синусного нерва и системное артериальное давление к контрольному уровню (см. рис. 50.11).

Увеличение сопротивления, происходящее в ответ на снижение давления в каротидном синусе, варьируется в разных периферических сосудистых руслах. Эти изменения позволяют кровотоку перераспределяться. Например, у собаки наибольшие изменения в сопротивлении, вызванные изменением давления в каротидном синусе в пределах нормального рабочего давления, наблюдаются в бедренных сосудах, меньшие — в почечных и наименьшие – в брыжеечных и чревных.

Кроме того, может изменяться чувствительность синокаротидного рефлекса. Местное применение норадреналина или раздражение симпатических нервных волокон, идущих к каротидным синусам, увеличивает чувствительность рецепторов в синусах так, что то же самое увеличение внутрисинусного давления приводит к большему депрессорному ответу. Чувствительность барорецепторов уменьшается при гипертензии, потому что в результате действия высокого внутриартериального давления каротидные синусы становятся более жесткими и менее деформируемыми. В этих условиях определенное увеличение давления в каротидном синусе вызывает меньшее снижение системного артериального давления, чем при нормальных уровнях давления крови. Другими словами, порог возбуждения барорецепторов при гипертензии поднимается, и порог реакции увеличивается и рецепторы давления становятся менее чувствительными к изменениям трансмурального давления.



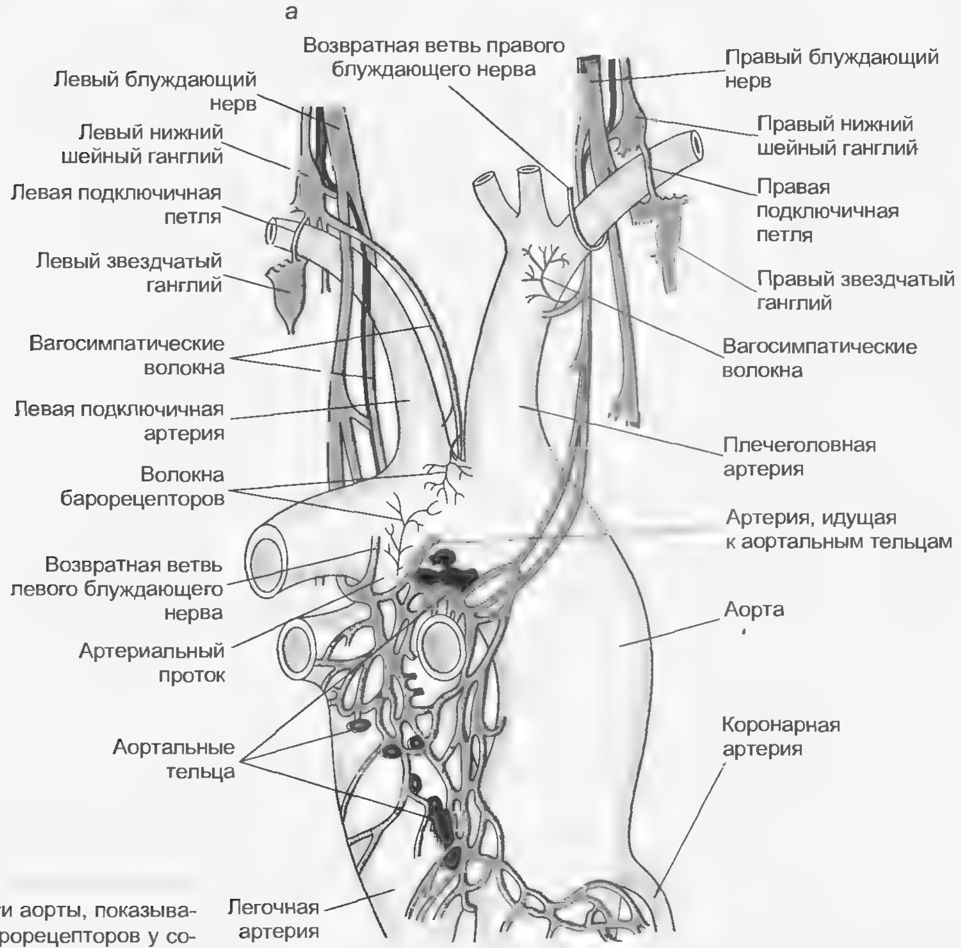


Рис. 50.9. Виды спереди (*а*) и сзади (*б*) дуги аорты, показывающие иннервацию аортальных телец и барорецепторов у собаки (с изменениями из Nonidez J.F.: *Anat. Rec.* 69:299, 1937)

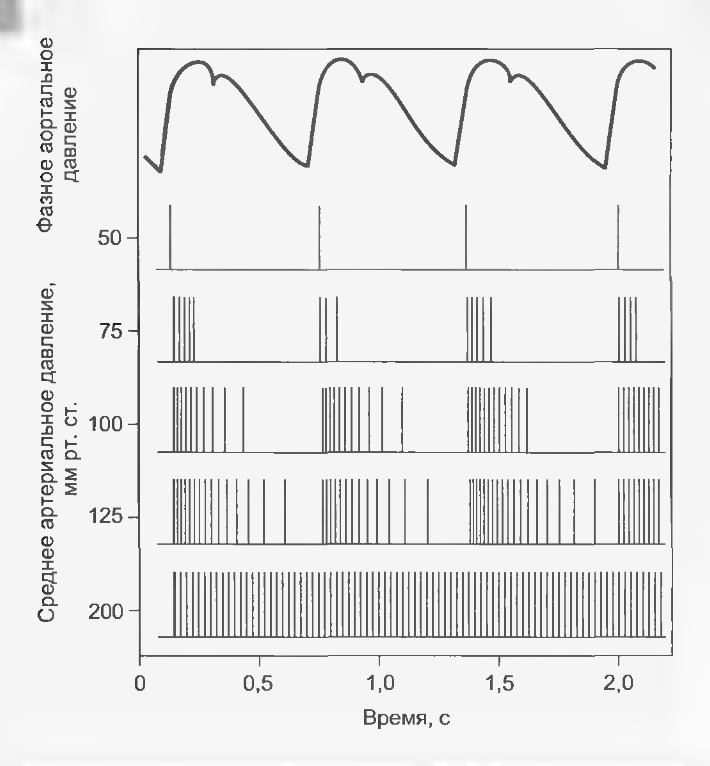


Рис. 50.10. Взаимоотношение фазного аортального кровяного давления и импульсации единичного афферентного нервного волокна, идущего от каротидного синуса, при различных уровнях среднего артериального давления

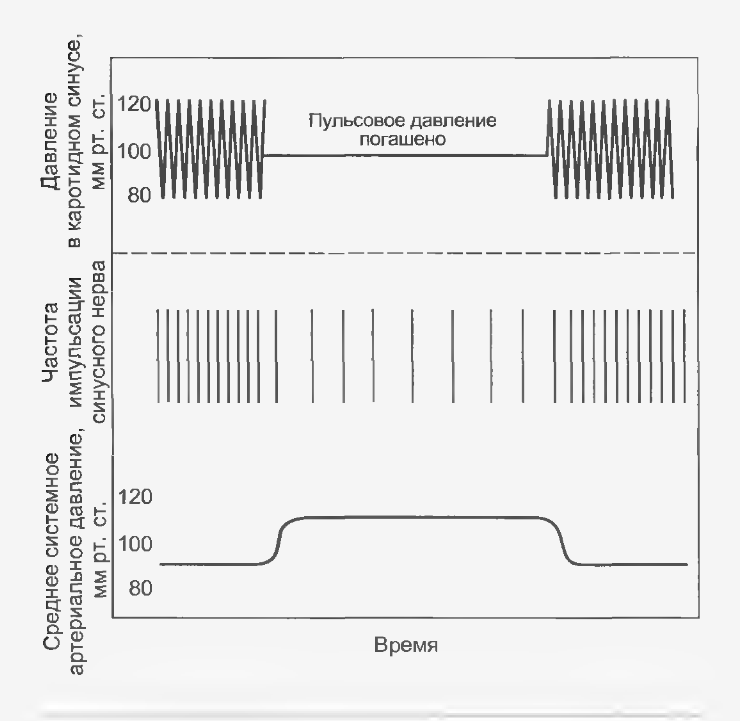


Рис. 50.11. Влияние снижения пульсового давления в перфузируемых каротидных синусах, изолированных от сосудистой системы (верхняя запись), на импульсную активность, регистрируемую от волокна синусного нерва (средняя запись) и среднее системное артериальное давление (нижняя запись). Среднее давление в каротидных синусах (горизонтальная линия, верхняя запись) удерживалось на постоянном уровне, в то время как пульсовое было погашено

Как и следовало ожидать, денервация каротидного синуса может приводить к кратковременной, а в некоторых случаях, к длительной гипертензии.

Артериальные барорецепторы играют ключевую роль при кратковременной регуляции кровяного давления в ответ на относительно резкие изменения объема крови, сердечного выброса или периферического сопротивления (например, при физической нагрузке). Однако долговременная регуляция кровяного давления, которая продолжается в течение дней, недель и дольше, определяется жидкостным равновесием в организме, а также *между приемом и выведением жидкости.* Наиболее важным органом, регулирующим объем жидкости и, следовательно, кровяное давление, является почка. При гипергидратации с ее помощью из организма выводится избыточная жидкость, в то время как при дегидратации выделение мочи заметно снижается.

У некоторых людей каротидный синус аномально чувствителен к внешнему давлению. Следовательно, предметы, тесно облегающие шею, или другие виды внешнего давления на его область могут вызывать заметное падение давления и обморок.

Сердечно-легочные барорецепторы

Сердечно-легочные рецепторы расположены в предсердиях, желудочках и сосудах легких. Эти барорецепторы иннервируются афферентными волокнами блуждающих нервов и симпатическими афферентными нервными волокнами. Сердечно-легочные рефлексы оказывают тоническое воздействие и могут изменять периферическое сопротивление в ответ на изменения внутрисердечного, венозного давлений или давления в сосудах легких.

Предсердия содержат два типа сердечно-легочных барорецепторов: активируемых напряжением, развиваемым в течение сокращения предсердий (А-рецепторы), и активируемых растяжением предсердий в течение их наполнения (В-рецепторы). При их раздражении по восходящим волокнам блуждающих нервов к центру блуждающего нерва в продолговатом мозге посылаются импульсы. Следовательно, симпатическое влияние на почки уменьшается, а на синусный узел увеличивается. Эти изменения симпатической активности увеличивают почечный кровоток, выделение мочи и частоту сердечных сокращений.

Активация сердечно-легочных рецепторов может также вызывать рефлекс, который понижает кровяное давление за счет торможения сосудосуживающего центра в продолговатом мозге. Стимуляция рецепторов подавляет выделение ангиотензина, альдостерона и вазопрессина (антидиуретического гормона); перерезка проводящего пути рефлекса приводит к противоположному эффекту.

Примером того, какую роль играет активация этих барорецепторов в регуляции объема крови, являются ответы организма на кровопотерю. При кровопотере объем крови уменьшается (гиповолемия). Гиповолемия увеличивает симпатическую вазоконстрикцию в поч-

ках и секрецию ренина, ангиотензина, альдостерона и антидиуретического гормона (см. также гл. 53). Вазоконстрикция в почке (прежде всего, афферентных артериол) уменьшает фильтрацию в клубочках и увеличивает освобождение ренина из почек. Ренин действует на субстрат плазмы крови ангиотензиноген и запускает цепь ферментативных реакций, идущих в плазме крови и приводящих к образованию ангиотензина II, который увеличивает выделение альдостерона из коры надпочечников. Усиленное выделение антидиуретического гормона увеличивает реабсорбцию воды, а усиленное выделение альдостерона увеличивает реабсорбцию натрия, а с ним и воды.

Суммарный результат заключается в задержке почками воды и соли, что увеличивает объем крови и вызывает ощущение жажды. Ангиотензин II (образующийся из ангиотензина I при помощи конвертирующего фермента) также повышает системный тонус артериол.

Периферические хеморецепторы

Эти хеморецепторы состоят из небольших сильно васкуляризированных телец, расположенных в области дуги аорты (**аортальные тельца**, см. рис. 50.9) и посередине каротидных синусов (**каротидные тельца**, см. рис. 50.8). Они чувствительны к изменениям P_{O_2}, P_{CO_2} и pH крови. Главным образом, периферические рецепторы принимают участие в регуляции дыхания и в меньшей степени рефлекторно влияют на сосудодвигательные центры. Уменьшение напряжения O_2 в артериальной крови ($P_{a_{O_2}}$) стимулирует хеморецепторы, увеличивает импульсацию в афферентных нервных волокнах, идущих от каротидных и аортальных телец, и возбуждает сосудосуживающие области, что приводит к усилению тонуса резистивных и емкостных сосудов.

Хеморецепторы также возбуждаются при увеличении напряжения CO_2 в артериальной крови ($P_{a_{CO_2}}$) и снижении pH, но возникающий рефлекторный эффект довольно мал по сравнению с эффектом прямого действия гиперкапнии (высокое $P_{a_{CO_2}}$) и водородных ионов на сосудодвигательные области продолговатого мозга. Когда одновременно действуют гипоксия и гиперкапния, стимуляция хеморецепторов больше, чем сумма двух стимулов при их раздельном действии. Влияние совместного действия гипоксии и гиперкапнии на кровяное давление, частоту сердечных сокращений и дыхание показано на рис. 50.12 (см. также гл. 46).

Когда хеморецепторы стимулируются одновременно со стимуляцией барорецепторов (понижением давления в области расположения барорецепторов), то раздражение хеморецепторов вызывает сужение периферических сосудов. Однако когда барорецепторы и хеморецепторы стимулируются одновременно (например, при высоком давлении в каротидном синусе и низком $P_{a_{O_2}}$), преобладают влияния с барорецепторов.

В сердце также присутствуют хеморецепторы, связанные с симпатическими афферентными волокнами. Они возбуждаются при ишемии и передают сигналы о боли в области сердца (**стенокардия**), связанной с неадекватным кровоснабжением миокарда.

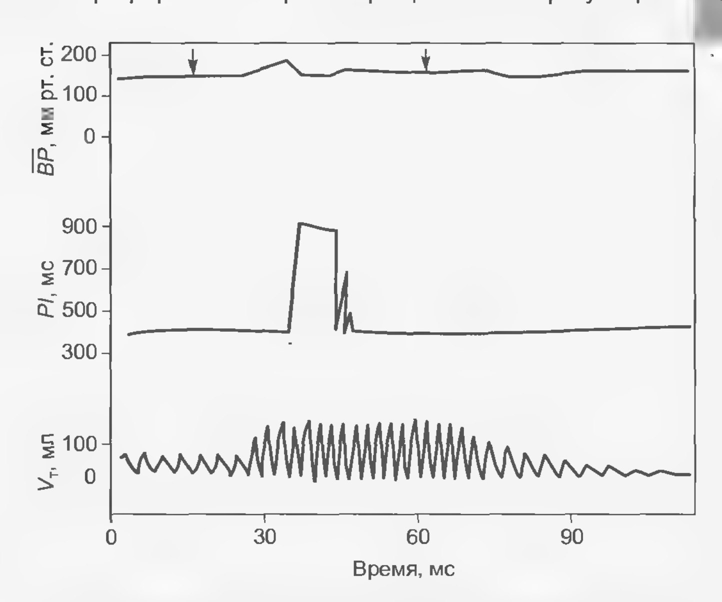


Рис. 50.12. Эффекты стимуляции изолированных хеморецепторов каротидного тельца, перфузируемых при постоянном перфузионном давлении в каротидном синусе, которые вызваны замещением артериальной крови (P_{O_2} — 140,4 мм рт. ст.; P_{CO_2} — 42,1 мм рт. ст.; pH — 7,33) гипоксической кровью (P_{O_2} — 31,1 мм рт. ст.; P_{CO_2} — 84,9 мм рт. ст.; pH — 7,242), показаны между стрелками. Обратите внимание, что брадикардия была транзиторной. Усиленная дыхательная реакция устраняет брадикардию и может вызвать тахикардию, особенно при длительном возбуждении рецепторов каротидного тельца (см. рис. 46.14 и 46.15). Увеличение пульсового интервала (PI) указывает на уменьшение частоты сердечных сокращений (BP — среднее артериальное кровяное давление; V_T — дыхательный объем) (с изменениями из Daly MdeB., Kouner P. I., Angell-James J. E., Oliver J. A.: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 5:511, 1978.)

Гипоталамус

Для оптимального функционирования сердечно-сосудистых рефлексов необходима целостность структур гипоталамуса и моста. Кроме того, эти структуры ответственны за поведенческий и эмоциональный контроль над деятельностью сердечно-сосудистой системы. Раздражение передней области гипоталамуса приводит к падению давления крови и брадикардии, в то время как раздражение его заднелатеральной области — к повышению давления крови и тахикардии. В гипоталамусе также находится центр терморегуляции, воздействующий на сосуды кожи. Раздражение при помощи охлаждения кожи или крови, перфузирующей гипоталамус, приводит к сужению сосудов кожи и сохранению тепла, в то время как тепловое воздействие приводит к вазодилатации в коже и повышенным тепловым потерям.

При подъеме людей на большие высоты низкое $P_{a_{O_2}}$ возбуждает периферические хеморецепторы, что увеличивает частоту и глубину дыхания. Это основной механизм, который принимает участие в попытке восстановления поступления кислорода в организм.

Головной мозг

Кора головного мозга также оказывает значительное влияние на распределение кровотока в организме. Раз-

дражение моторных и премоторных областей может влиять на кровяное давление и, как правило, приводит к прессорному ответу. Однако можно вызвать вазодилатацию и депрессорные ответы, например, при смущении или обмороке в ответ на эмоциональный раздражитель.

Кожа и внутренние органы

Болевые стимулы могут вызывать прессорные или депрессорные ответы в зависимости от силы и локализации раздражителя. Растяжение внутренних органов часто вызывает депрессорный ответ, в то время как болевые стимулы с поверхности тела – обычно прессорный.

Легочные рефлексы

Раздувание легких вызывает рефлекс, который индуцирует системную вазодилатацию и уменьшение артериального кровяного давления. Наоборот, их спадение вызывает системную вазоконстрикцию. Афферентные волокна дуги этого рефлекса входят в состав блуждающих и, возможно, симпатических нервов. Их возбуждение при растяжении легких приводит к торможению вазомоторных областей продолговатого мозга. Величина депрессорного ответа при раздувании легких находится в прямой зависимости от степени раздувания и уровня тонуса сосудов (см. также гл. 46).

Центральные хеморецепторы

Увеличение $P_{a_{CO_2}}$ стимулирует хемочувствительные области продолговатого мозга (или центральные хеморецепторы) и вызывает вазоконстрикцию и увеличение периферического сопротивления сосудов. Снижение $P_{a_{CO_2}}$ ниже нормы (например, при гипервентиляции) уменьшает уровень тонической активности в этих областях продолговатого мозга и, таким образом, уменьшает периферическое сопротивление сосудов. На хемочувствительные области также воздействует изменение pH. Снижение pH крови возбуждает, а повышение тормозит активность этих областей. Изменения $P_{a_{CO_2}}$ и pH крови, возможно, влияют посредством изменений pH цереброспинальной жидкости аналогично тому, как это происходит в дыхательном центре

Напряжение кислорода оказывает сравнительно небольшое прямое действие на сосудодвигательный центр продолговатого мозга. Первоначально гипоксия рефлекторно воздействует с каротидных и аортальных хеморецепторов. Умеренное снижение $P_{a_{O_2}}$ возбуждает сосудодвигательный центр, а сильное снижение угнетает вазомоторную активность тем же самым способом, каким угнетаются другие области мозга при очень низком напряжении O_2.

Ишемия мозга, которая может возникать из-за повышенного давления, вызванного растущей внутричерепной опухолью, приводит к выраженному увеличению вазоконстрикции периферических сосудов. Возбуждение, вероятно, вызвано локальным накоплением CO_2 и снижением O_2 и раздражением внутричерепных барорецепторов. При длительной тяжелой ишемии в конечном счете угнетаются структуры ЦНС и кровяное давление падает.

50.4. СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И МЕСТНОЙ РЕГУЛЯЦИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА

Двойное управление периферическими сосудами за счет местных и центральных механизмов вызывает ряд регуляторных сосудистых реакций, дающих возможность направлять кровоток в те части организма, где он более всего необходим, и ограничивать там, где потребность в нем меньше. В некоторых тканях влияние центральных и местных механизмов постоянно, в других тканях их соотношение изменчиво и зависит от степени активности этих тканей.

В мозге и сердце, жизненно важных органах с ограниченной устойчивостью к недостаточному кровоснабжению, доминируют местные механизмы регуляции кровотока. Например, массированный разряд по симпатическим нервам из сосудосуживающей области, который может происходить при тяжелой острой кровопотере, оказывает незначительное влияние на резистивные сосуды мозга и сердца, в то время как крове-

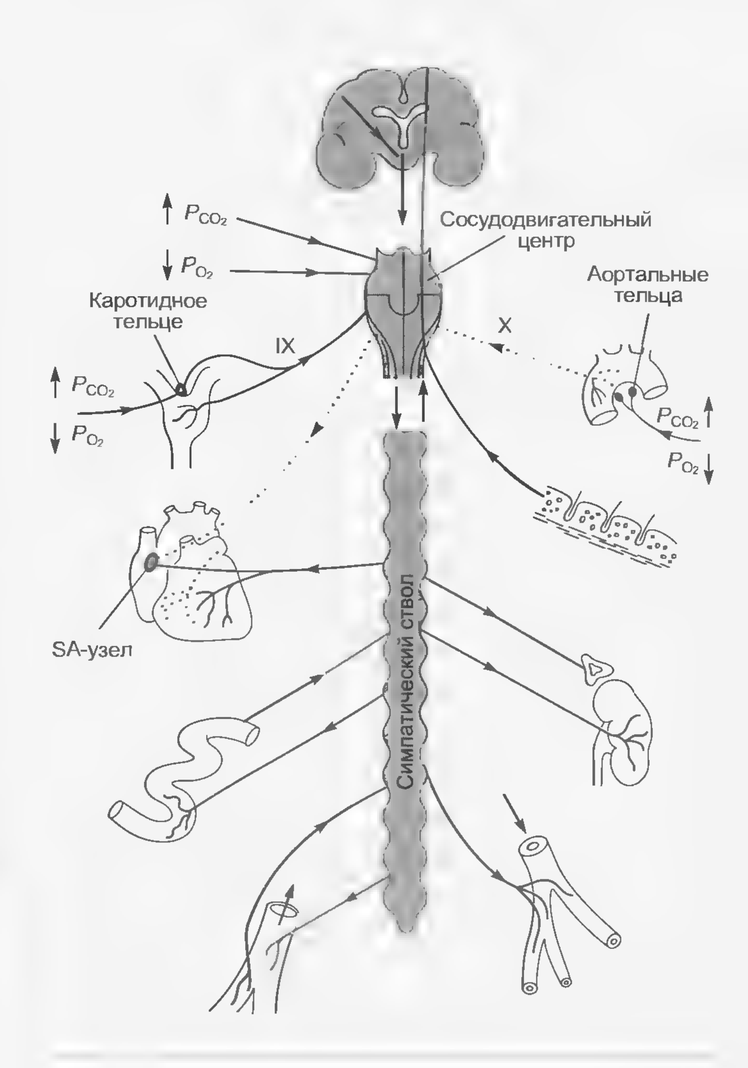


Рис. 50.13. Схема, иллюстрирующая афферентные и эфферентные связи сосудодвигательного центра (IX — языкоглоточный нерв; X — блуждающий нерв)

носные сосуды кожи, почек и внутренних органов сильно суживаются (см. также гл. 53).

В коже преобладает центральная регуляция сосудов. Сосуды кожи не только принимают активное участие в генерализованной сосудосуживающей реакции, но также селективно отвечают на приходящие из гипоталамуса стимулы и содействуют потере или сохранению тепла, что необходимо для регуляции температуры тела. Тем не менее, местная регуляция может проявляться при локальных изменениях температуры, и это может модифицировать или подавлять центральное влияние на резистивные и емкостные сосуды (см. также гл. 52).

В скелетных мышцах взаимодействуют центральные и местные механизмы регуляции. В скелетной мышце, находящейся в состоянии покоя, доминирует нервная регуляция (сосудосуживающий тонус), что можно обнаружить по значительному увеличению кровотока сразу же после перерезки симпатических нервов, идущих к ткани. При ожидании и в начале физических упражнений, например, бега, в мышцах ног кровоток увеличивается. После начала физической нагрузки местные механизмы регуляции кровотока берут контроль на себя, и в работающих мышцах из-за местного увеличения метаболитов происходит вазодилатация. Вазоконстрикция происходит в неработающих тканях в результате генерализованного разряда в симпатических нервах. Однако действие импульсов, приводящих к сужению сосудов и достигающих резистивных сосудов работающих мышц, подавляется местным метаболическим влиянием. Этот механизм двойного контроля, таким образом, обеспечивает увеличение кровотока, где это требуется, и снижает его в относительно неактивных областях. Подобных эффектов можно достичь, увеличивая $P_{a_{CO_2}}$. Обычно гипервентиляция, связанная с физической нагрузкой, поддерживает $P_{a_{CO_2}}$ на нормальном уровне. Однако если увеличить $P_{a_{CO_2}}$, то произойдет генерализованная вазоконстрикция из-за возбуждения сосудосуживающей области продолговатого мозга углекислым газом. В работающих мышцах, где концентрация CO_2 самая высокая, гладкие мышцы артериол расслабляются в ответ на местное действие P_{CO_2}. Факторы, которые воздействуют и на которые воздействует сосудодвигательный центр, представлены на рис. 50.13.

Резюме

1. Артериолы (резистивные сосуды) в основном регулируют величину кровотока в своих капиллярах. Гладкие мышцы, которые составляют основную часть стенок артериол, сокращаются и расслабляются в ответ на действие нервных и гуморальных стимулов.

2. В большинстве тканей происходит ауторегуляция кровотока. Ауторегуляция характеризуется постоянством кровотока при изменении перфузионного давления. Логичнее всего предположить, что ауторегуляция осуществляется при помощи миогенного механизма, посредством которого увеличение трансмурального давления вызывает сокращение гладких мышц сосуда, в то время как его уменьшение вызывает расслабление.

3. Параллелизм, который наблюдается между кровотоком и потреблением кислорода в ткани, указывает на то, что кровоток в значительной степени регулируется при помощи метаболического механизма. Уменьшение в ткани отношения поступления кислорода к потребности в нем приводит к высвобождению сосудорасширяющего метаболита, который расширяет артериолы и повышает поступление кислорода к тканям.

4. Нервная регуляция кровотока практически полностью осуществляется при помощи симпатической нервной системы. Симпатические нервы, идущие к кровеносным сосудам, оказывают тоническое действие: торможение сосудосуживающего центра в продолговатом мозге снижает периферическое сопротивление сосудов. Возбуждение симпатических нервов приводит к сужению резистивных и емкостных (вены) сосудов.

5. Парасимпатические волокна иннервируют сосуды головы, внутренних органов, половых органов, они не иннервируют сосуды кожи и мышц.

6. Барорецепторы (рецепторы давления) внутренних сонных артерий и аорты обладают тонической активностью и участвуют в быстрой регуляции кровяного давления. Растяжение этих рецепторов при увеличении артериального давления вызывает рефлекс, который приводит к торможению сосудосуживающего центра в продолговатом мозге и вазодилатации, в то время как снижение артериального давления растормаживает сосудосуживающий центр и вызывает вазоконстрикцию.

7. Каротидные барорецепторы доминируют над барорецепторами аорты и отвечают на изменения давления (растяжение) более энергично, чем при повышенных или пониженных уровнях непульсирующего давления. Другими словами, они адаптируются к действующему на них постоянному давлению.

8. Барорецепторы также располагаются в камерах сердца и больших сосудах легких (сердечно-легочные барорецепторы). Они оказывают меньшее влияние на кровяное давление, но участвуют в регуляции объема крови.

9. Периферические (каротидные и аортальные тельца) и центральные хеморецепторы в продолговатом мозге возбуждаются при уменьшении напряжения кислорода ($P_{a_{O_2}}$) и увеличении напряжения углекислого газа ($P_{a_{CO_2}}$) в крови. Возбуждение этих хеморецепторов прежде всего увеличивает частоту и глубину дыхания, а также приводит к сужению периферических сосудов.

10. На периферическое сопротивление и, следовательно, кровяное давление воздействуют стимулы, возникающие в коже, внутренних органах, легких и мозге.

11. Совместное влияние нервных и локальных метаболических факторов распределяет кровь, направляя ее к работающим тканям и отводя от неактивных. В жизненно важных органах, таких как сердце и мозг, и в сокращающихся скелетных мышцах преобладают влияния метаболических факторов.

Вопросы для повторения

1. Что такое ауторегуляция кровотока и какие механизмы лежат в ее основе?

2. Как эндотелий может воздействовать на степень сокращения гладких мышц сосуда?

3. Что такое тонус сосудов?

4. Кратко охарактеризуйте местное и нервное влияния на сопротивление сосудов в покоящейся и сокращающейся скелетных мышцах.

5. Как кровяное давление регулируется барорецепторами каротидного синуса?



РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА: СОПРЯЖЕНИЕ РАБОТЫ СЕРДЦА И КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Сердечный выброс регулируется четырьмя факторами: частотой сердечных сокращений, сократительной способностью миокарда, преднагрузкой и постнагрузкой (рис. 51.1). Частота сердечных сокращений и сократительная способность миокарда являются строго **сердечными факторами**. Они обусловлены клетками сердца, хотя и регулируются различными нервными и гуморальными механизмами. В отличие от них преднагрузка и постнагрузка – факторы, зависящие от деятельности сердца и сосудистой системы. С одной стороны, преднагрузка и постнагрузка являются основными факторами, определяющими сердечный выброс. С другой стороны, преднагрузка и постнагрузка сами определяются сердечным выбросом и некоторыми характеристиками сосудистой системы. Так как эти факторы представляют собой сопряжение работы сердца и кровеносных сосудов, мы будем называть их **факторами сопряжения**.

Поэтому чтобы понять, как происходит регуляция сердечного выброса, необходимо рассмотреть сопряжение деятельности сердца и сосудистой системы. В этой главе для анализа взаимодействия между сердечной и сосудистой составляющими системы кровообращения мы будем использовать два вида графиков. Эти графики отображают две важных функциональных взаимосвязи между **сердечным выбросом** и **центральным венозным давлением** (т.е. давлением в правом предсердии и грудной полой вене).

График, который отображает одну из этих взаимосвязей, называется **функциональной кривой сердца**. Она является выражением известного соотношения Франка – Старлинга и иллюстрирует зависимость сердечного выброса от преднагрузки (т.е. от центрального венозного давления, или давления в правом предсердии). Функциональная кривая сердца – характеристика собственно сердца; обычно ее изучают на примере



Рис. 51.1. Четыре фактора, определяющие сердечный выброс

полностью изолированного от остальной кровеносной системы сердца. Данная кривая уже была подробно описана в гл. 45 и 46. Дальше в этой главе мы будем использовать эту и другую характерную кривую при анализе взаимосвязей сердца и сердечно-сосудистой системы.

Второй график, называемый **функциональной кривой сосудистой системы**, отображает зависимость центрального венозного давления от сердечного выброса. Эта взаимосвязь зависит только от определенных характеристик сосудистой системы, а именно: **периферического сопротивления**, **compliance артериальной** и **венозной системы** и **объема циркулирующей крови**. Функциональная кривая сосудистой системы совершенно не зависит от характеристик сердца. Поэтому ее можно вывести на основе экспериментов, в которых роль сердца выполняет механический насос*.

51.1 ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КРИВАЯ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Функциональная кривая сосудистой системы отражает изменения центрального венозного давления, вызванные изменениями сердечного выброса. У этой кривой центральное венозное давление является **зависимой переменной** (или **ответной реакцией**), а сердеч-

---

* В гл. 48 мы обсуждали, что термин **compliance** – это специфический параметр, который был введен для характеристики механических свойств стенки сосудов различных отделов системы кровообращения, и представляет собой отношение dV/dP, т.е. дискретное увеличение объема крови в сосуде к увеличению развиваемого при этом давления. Известно, что в сосудах артериальной системы находится много эластичных волокон, поэтому говорят, что они эластичны. В сосудах венозной системы эластичных волокон гораздо меньше. Поэтому применительно к ним говорят о растяжимости. Чтобы оценить механические свойства этих сосудов, был предложен универсальный способ оценки эластичности или растяжимости посредством изучения отношения приращения объема крови в сосуде к увеличению развиваемого при этом давления, или, иначе, dV/dP. Именно это отношение и называется compliance и с его помощью можно численно описать механические свойства артериальной и венозной систем или отдельных сосудов этих систем у человека. Появляется возможность связать эластичность с растяжимостью и представить эти параметры в универсальном численном виде, что позволяет проводить определенные сравнения.

Compliance артерий и вен различается из-за разных механических свойств стенок этих сосудов, поскольку механические свойства артерий и вен различаются из-за разной морфологической структуры этих сосудов. Применительно к артериальной системе величина compliance (C_a), т.е. величина dV/dP в артериях, определяет механические свойствами артерий. Применительно к венозной системе величина compliance (C_r), т.е. величина dV/dP в венах, определяет механические свойства вен. Можно определить и общий compliance сосудистой системы (*прим. ред.*).

ный выброс — **независимой переменной** (или **стимулом**). У функциональной кривой сердца центральное венозное давление (или преднагрузка) является **независимой переменной**, а сердечный выброс – **зависимой**.

Упрощенная модель циркуляции крови, представленная на рис. 51.2, помогает объяснить, как сердечный выброс определяет уровень центрального венозного давления. В этой упрощенной модели все основные составляющие сердечно-сосудистой системы собраны в четыре основных компонента. Правая и левая части сердца и все легочные сосуды работают как **насос-оксигенатор**, очень похожий на аппарат искусственного кровообращения, с помощью которого осуществляется циркуляция крови в теле во время хирургических операций на открытом сердце. Циркуляция крови в микрососудах с высоким сопротивлением (микроциркуляция) выполняет функцию **периферического сопротивления**. Наконец, compliance кровеносной системы подразделяют на два компонента: **compliance артериальной системы** C_a и **compliance венозной системы** C_v. Как указано в гл. 48, compliance (C) кровеносного сосуда – это увеличение объема сосуда (ΔV) на единицу изменения трансмурального давления (ΔP), т. е.

(а) Контрольное состояние

Q_h = 5 л/мин

Вены, Насос, Артерии

C_v, C_a

Периферическое сопротивление

P_v = 2 P_a = 102

Q_r = 5 л/мин

R = (102 – 2)/ 5 = 20 мм рт. ст./(л/мин)

Контрольное состояние. Движение жидкости (Q_r) по периферическим резистивным сосудам равно сердечному выбросу (Q_h). Среднее артериальное давление (P_a) равно 102 мм рт. ст., центральное венозное давление (P_v) — 2 мм рт. ст., периферическое сопротивление — 20 мм рт. ст./(л/мин)

(б) Начало остановки сердца

Q_h = 0 л/мин

P_v = 2 P_a = 102

Q_r = 5 л/мин

В самом начале остановки сердца (т.е. когда сердечный выброс равен 0 л/мин) значения P_a и P_v еще не изменились. Следовательно, Q_r все еще составляет 5 л/мин при сосудистом сопротивлении 20 мм рт. ст./ /(л/мин). Вследствие несоответствия Q_h и Q_r P_a начнет быстро понижаться, а P_v — быстро повышаться

(в) Сердечная остановка: статичное состояние

Q_h = 0 л/мин

P_v = 7 P_a = 7

Q_r = 0 л/мин

Когда вследствие остановки сердца в системе установится статичное состояние, P_a снизится до 7 мм рт. ст., а P_v повысится до такого же значения. Так как $P_a - P_v = 0$, кровоток по резистивным сосудам прекратится (т.е. $Q_r = 0$)

(г) Начало восстановления сердечной деятельности

Q_h = 1 л/мин

P_v = 7 P_a = 7

Q_r = 0 л/мин

Происходит восстановление сердечной деятельности: сердце начинает качать кровь при постоянном значении сердечного выброса 1 л/мин. В самом начале процесса P_a и P_v не успели измениться, поэтому Q_r все еще равно 0 л/мин. Так как Q_h больше Q_r на 1 л/мин, P_a быстро повысится, а P_v быстро понизится. Новое равновесие в системе будет достигнуто, когда P_a повысится до 26 мм рт. ст., а P_v понизится до 6 мм рт. ст. Когда $P_a - P_v$ = = 20 мм рт. ст., кровоток (Q_r) по резистивным сосудам составит 1 л/мин, что равняется величине сердечного выброса (Q_h)

Рис. 51.2. (*а—г*) Упрощенная модель сердечно-сосудистой системы, включающая насос, compliance артериальной системы (C_a), периферическое сопротивление и compliance венозной системы (C_v)

$$C \equiv \Delta V/\Delta P. \qquad (51.1)$$

Compliance венозной системы примерно в 20 раз больше, чем артериальной. В приведенном ниже примере для упрощения вычислений отношение C_v к C_a установлено 19 : 1. Таким образом, если для повышения артериального давления на 1 мм рт. ст. нужно было бы перелить в артериальную систему *x* мл крови, то в венозную систему пришлось бы перелить 19*x* мл крови, чтобы вызвать повышение венозного давления на то же значение.

Чтобы показать, почему изменение сердечного выброса вызывает обратное изменение центрального венозного давления, давайте сначала наделим нашу гипотетическую модель определенными характеристиками, имитирующими соответствующие характеристики сосудистой системы человека среднего возраста (рис. 51.2, *а*). Скорость притока крови в аорту из сердца (Q_h) (т. е. сердечный выброс) будет в нашем примере равен 5 л/мин. Среднее артериальное давление P_a равно 102 мм рт. ст., а центральное венозное давление P_v — 2 мм рт. ст. Периферическое сопротивление *R* – отношение разницы между артериальным и венозным давлениями ($P_a - P_v$) к скорости, с которой кровь вытекает из артериальной системы (Q_r) через сосуды сопротивления. Это отношение равно 20 мм рт. ст./(л/мин). Разница между артериальным и венозным давлениями в 100 мм рт. ст. достаточна, чтобы быть движущей силой для вытекания крови из артериальной системы (Q_r) со скоростью 5 л/мин при периферическом сопротивлении 20 мм рт. ст./(л/мин). При нормальных функциональных условиях скорость оттока крови из артериальной системы в точности соответствует скорости притока крови в аорту из сердца (Q_h) при его систоле. От одного сердечного сокращения до другого объем крови в артериях (V_a) и в венах (V_v) остаются постоянными, так как объем крови, который сердце перекачивает из вен в артерии, равен объему крови, который движется по сосудам сопротивления из артерий в вены.

51.1.1. Влияние остановки сердца на артериальное и венозное давление

На рис. 51.2, *б* показано состояние кровообращения в самом начале остановки сердца: Q_h равен 0. Сразу после остановки сердца объем крови в артериях (V_a) и венах (V_v) не успевает соответственно измениться. Так как артериальное и венозное давления зависят соответственно от V_a и V_v, то значения P_a и P_v равны соответствующим значениям, указанным в части *а* рис. 51.2 (т. е. P_a = = 102 мм рт. ст. и P_v = 2 мм. рт. ст.). Этот градиент в 100 мм рт. ст. между давлениями обусловливает движение крови из артерий (Q_r) со скоростью 5 л/мин при периферическом сопротивлении 20 мм рт. ст./(л/мин). Таким образом, хотя сердечный выброс (Q_h) равен сейчас 0 л/мин, скорость кровотока в системе микроциркуляции 5 л/мин. Другими словами, потенциальная энергия, сохраненная в артериях вследствие насосной деятельности сердца непосредственно перед остановкой, заставляет кровь продвигаться из артерий в вены вначале с нормальной скоростью, даже если сердце не может обеспечить передачу крови из вен в артерии.

Через некоторое время после остановки сердца из-за движения крови по **сосудам сопротивления** объем крови в артериях прогрессирующе уменьшается и прогрессирующе увеличивается в венах. Так как артерии и вены – эластические структуры, артериальное давление постепенно понижается, а венозное повышается. Этот процесс продолжается, пока артериальное и венозное давления не сравняются (рис. 51.2, *в*). Как только артериальное и венозное давления достигают одинаковых значений, движение крови (Q_r) из артерий в вены по сосудам сопротивления прекращается (становится равным нулю), как и сердечный выброс (Q_h).

Когда вследствие остановки сердца в системе наступает такое равновесие (см. рис. 51.2, *в*), давление, установившееся в артериях и венах, зависит от соотношений compliance этих сосудов. Если бы compliance артериальных (C_a) и венозных (C_v) сосудов были бы равны, то снижение P_a равнялось бы повышению P_v, так как уменьшение объема крови в артериальных сосудах равно увеличению объема крови в венах (закон сохранения массы), и P_a, и P_v достигли бы средней арифметической величины своих значений (см. 51.2, *а*), т. е. P_a= = P_v = (102 + 2)/2 = 52 мм рт. ст.

Однако C_a и C_v, т. е. compliances, у живых людей **не одинаковы**. У вены гораздо больший compliance, чем у артерии; отношение compliance вен и артерий ($C_v : C_a$) приблизительно равно 19, т. е. отношению, которое мы присвоили нашей модели. Следовательно, когда под воздействием остановки сердца в системе кровообращения в интактном организме наступает равновесие, давление в артериях и венах гораздо меньше среднего значения 52 мм рт. ст., которое установилось бы при одинаковых C_a и C_v. Следовательно, продвижение крови из артерий в вены при равновесии в системе вызывает понижение артериального давления, в 19 раз большее сопутствующего повышения венозного давления. Как показано на рис. 51.2, *в*, P_v повысился бы на 5 мм рт. ст. (до 7 мм рт. ст.), а P_a понизился бы на 19 × 5 = 95 мм рт. ст. (до 7 мм рт. ст.). Это равновесное давление, которое преобладает в сердечно-сосудистой системе при отсутствии кровотока, называется **средним циркуляторным давлением**, или **статичным давлением**. Давление в статичной системе отражает общий объем крови в системе и общий compliance системы кровообращения.

Мы рассмотрели в качестве примера остановку сердца, так как это помогает понять значение функциональной кривой сосудистой системы. Используя этот пример, мы можем сейчас начать строить функциональную кривую сосудистой системы (рис. 51.3). Как было сказано ранее, независимая переменная, нанесенная по абсциссе, — это сердечный выброс, а зависимая переменная, нанесенная по ординате, – это центральное венозное давление. Две важных точки этой кривой можно вывести на основе данных рис. 51.2. Одна точка (точка *А* на рис. 51.3) представляет собой

контрольное состояние, когда сердечный выброс равен 5 л/мин, а P_v – 2 мм рт. ст. (как показано на рис. 51.2, *а*). Затем, когда наступает остановка сердца (сердечный выброс = 0), P_v достигает значения 7 мм рт. ст. при равновесии в системе кровообращения (см. рис. 51.2, *в*); это давление является средним циркуляторным давлением (P_{mc} на рис. 51.3).

Обратная зависимость между P_v и сердечным выбросом означает всего лишь то, что когда сердечный выброс резко уменьшается, скорость движения крови из артерий в вены через капилляры временно будет больше скорости, с которой сердце прокачивает кровь из вен обратно в артерии. Во время этого переходного периода кровь, находящаяся в сосудах, передается только из артерий в вены, следовательно, P_a понижается, а P_v повышается.

Сейчас давайте посмотрим, что происходит, когда сердечный выброс резко увеличивается. Этот пример покажет, как выводится третья точка на функциональной кривой сосудистой системы (точка *B* на рис. 51.3). Представьте, что остановленное сердце резко запустили снова и оно немедленно начало перекачивать кровь из вен в артерии со скоростью 1 л/мин (рис. 51.2, *г*). Сначала, когда сердце начинает сокращаться, градиент артериального и венозного давлений равен нулю и, следовательно, кровь совсем не продвигается из артерий через капилляры в вены. Таким образом, при возобновлении сокращений сердца объем крови в венах вначале уменьшается со скоростью 1 л/мин, а объем артериальной крови с той же скоростью увеличивается за счет объема венозной крови. Таким образом, P_v начинает понижаться, а P_a — повышаться. Вследствие разной compliance артериальной и венозной систем скорость повышения P_a будет в 19 раз больше, чем скорость понижения P_v.

Возникающий в результате градиент давления заставляет кровь продвигаться, преодолевая сопротивление сосудов. Если сердце сохраняет постоянный сердечный выброс, равный 1 л/мин, P_a будет продолжать подниматься, а P_v падать, пока градиент давления не достигнет значения 20 мм рт. ст. Этот градиент вызовет движение крови со скоростью 1 л/мин при сосудистом сопротивлении 20 мм рт. ст./(л/мин). Такой градиент получится при повышении P_a на 19 мм рт. ст. (до 26 мм рт. ст.) и понижении P_v на 1 мм рт. ст. (до 6 мм рт. ст.). Такое значение P_v при равновесии в системе кровообращения при сердечном выбросе со скоростью 1 л/мин также появляется на функциональной кривой сосудистой системы на рис. 51.3 (точка *B*). Снижение P_v на 1 мм рт. ст. показывает поступление крови, находящейся в сосудах, из венозной части системы кровообращения в артериальную.

Снижение P_v, вызванное резким увеличением сердечного выброса, ограничено. При некоторых критических максимальных значениях сердечного выброса из венозной части кровообращения в артериальную будет поступать достаточное количество крови, чтобы P_v могло опуститься ниже давления окружающей среды. В системе сосудов с очень высокой растяжимостью,



Рис. 51.3. Изменения центрального венозного давления, вызванные изменениями сердечного выброса. Среднее давление в системе кровообращения (или статичное давление), P_{mc}, устанавливается в сердечно-сосудистой системе, когда сердечный выброс равен 0. Точки *B* и *A* указывают значения венозного давления при сердечном выбросе соответственно от 1 до 5 л/мин

такой как венозная, при внешнем давлении больше, чем внутреннее, сосуды спадутся. Этот коллапс вен замедляет венозный возврат к сердцу. Максимальная величина сердечного выброса ограничивается в данном примере до 7 л/мин (см. рис. 51.3) независимо от возможностей сердца как насоса. Для читателей, интересующихся математическим выведением этих результатов, ниже приводятся основные уравнения.

Математический анализ кривой деятельности сердечно-сосудистой системы

Определение периферического сопротивления (см. уравнение 48.6) представляет собой

$$R \equiv (P_a - P_v)/Q_r, \qquad (51.2)$$

где R — периферическое сопротивление; P_a — артериальное давление; P_v — венозное давление; Q_r — кровоток в резистивных сосудах.

При равновесии в системе кровообращения Q_r равен сердечному выбросу, Q_h. Представим, что $R = 20$ и что значение Q_r было 0, а затем увеличилось до постоянного значения 1 л/мин (рис. 51.4, стрелка *1*). Если мы решим уравнение 51.2 для значения P_a при равновесии в системе (т. е. когда $Q_r = Q_h$), то

$$P_a = P_v + Q_r R = P_v + (1 \cdot 20). \qquad (51.3)$$

Таким образом, P_a повысится до значения, большего на 20 мм рт. ст., чем P_v. Оно так и будет превышать P_v на ту же величину, пока сердечный выброс поддерживается на уровне 1 л/мин и периферическое сопротивление остается равным 20 мм рт. ст./(л/мин).

Мы можем подсчитать, какие изменения P_a и P_v фактически произойдут, когда Q_h достигнет постоянного значения, равного 1 л/мин. Увеличение объема артериальной крови, необходимое для достижения требуемого уровня P_a, полностью зависит от compliance артериальной системы C_a. Для ригидной

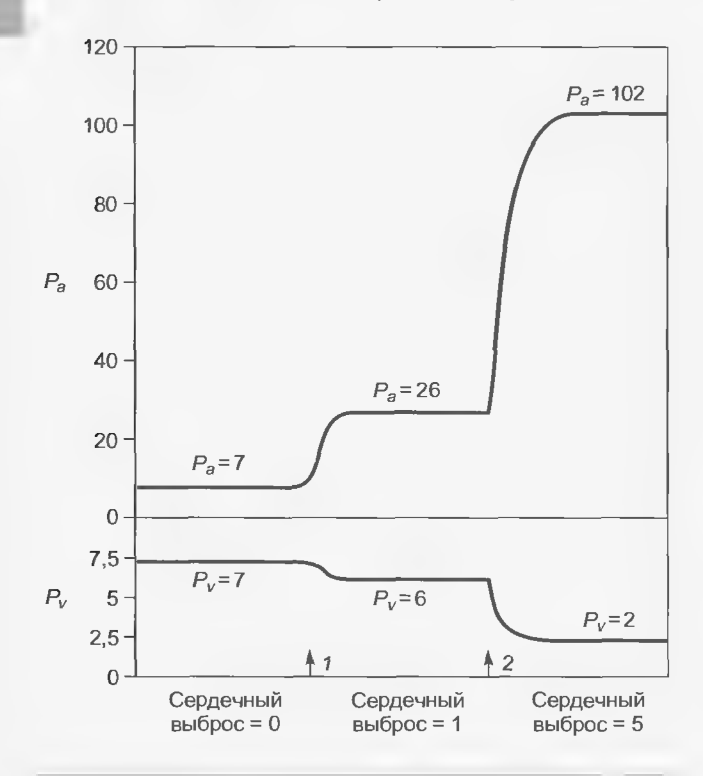


Рис. 51.4. Изменения артериального (P_a) и венозного (P_v) давлений на модели системы кровообращения, представленной на рис. 51.3. Общее периферическое сопротивление составляет 20 мм рт. ст./(л/мин), а отношение C_v к C_a равно 19 : 1. Левее стрелки *1* сердечный выброс равен 0. Он увеличивается до 1 л/мин (показано стрелкой *1*) и до 5 л/мин (показано стрелкой 2)

артериальной системы (с низким compliance) этот объем будет маленьким; для очень растяжимой сосудистой системы (подобной сосудистой системе людей) он будет значительным. Впрочем, независимо от величины объема его изменение представляет собой передачу некоторого количества крови из венозной системы в артериальную.

При заданном общем объеме крови любое увеличение объема артериальной крови (ΔV_a) должно равняться уменьшению объема венозной крови (ΔV_v), т.е.

$$\Delta V_a = -\Delta V_v. \quad (51.4)$$

На основании общего определения compliance:

$$C_a = \Delta V_a/\Delta P_a, \text{ а } C_v = \Delta V_v/\Delta P_v. \quad (51.5)$$

Решив уравнение 51.5 для ΔV_a и ΔV_v и подставив результаты в уравнение 51.4, получим

$$\Delta P_v/\Delta P_a = -C_a/C_v. \quad (51.6)$$

Так как C_v в 19 раз больше, чем C_a, то увеличение P_a будет в 19 раз больше, чем уменьшение P_v, т.е.

$$\Delta P_a = -19\Delta P_v. \quad (51.7)$$

Чтобы вычислить абсолютные значения P_a и P_v, допустим, что ΔP_a представляет собой разницу между фактическим P_a и средним давлением в кровеносной системе (P_{mc}), т.е. пусть

$$\Delta P_a = P_a - P_{mc}, \quad (51.8)$$

и допустим, что ΔP_v представляет разницу между фактическим P_v и средним циркуляторным давлением

$$\Delta P_v = P_v - P_{mc}. \quad (51.9)$$

Подставляем эти значения ΔP_a и ΔP_v в уравнение 51.7:

$$P_a - P_{mc} = -19(P_v - P_{mc}). \quad (51.10)$$

Решаем одновременно уравнения 51.3 и 51.10:

$$P_a = P_{mc} + 19 \text{ и } P_v = P_{mc} - 1. \quad (57.11)$$

Следовательно, если среднее циркуляторное давление равно 7 мм рт. ст., то P_a повышается на 26 мм рт. ст., а P_v понижается на 6 мм рт. ст., когда Q_h увеличивается от 0 до 1 л/мин (см. рис. 51.4). Эти изменения давления обеспечивают необходимый градиент артериального и венозного давлений в 20 мм рт. ст.

Если сердечный выброс резко увеличился до постоянного значения 5 л/мин (см. рис. 51.4, стрелка *2*), а периферическое сопротивление осталось постоянным и равным 20 мм рт. ст./(л/мин), то дополнительный объем крови снова поступит из венозной системы в артериальную. Кровь будет продолжать накапливаться в артериях, пока P_a не достигнет значения на 100 мм рт. ст. выше P_v, как показывает подстановка в уравнение 51.3

$$P_a = P_v + Q_r R = P_v + (5 \cdot 20). \quad (51.12)$$

Решая уравнения 51.10 и 51.12 одновременно, мы увидим, что когда сердечный выброс увеличивается до 5 л/мин, P_a поднимается до значения на 95 мм рт. ст. выше P_{mc}, а P_v понижается до значения на 5 мм рт. ст. ниже P_{mc}. Поэтому на рис. 51.4 P_v снижается до 2 мм рт. ст., а P_a повышается до 102 мм рт. ст. Получившийся в результате градиент давления в 100 мм рт. ст. вызовет движение крови сердечного выброса со скоростью 5 л/мин при постоянном периферическом сопротивлении 20 мм рт. ст./(л/мин).

Следующее уравнение для функциональной кривой сосудистой системы нашего примера (P_v как функция Q_r) выведено из уравнений 51.2, 51.6, 51.8 и 51.9

$$P_v = -[RC_a/(C_a + C_v)]Q_r + R_{mc}. \quad (51.13)$$

Заметьте, что наклон функциональной кривой сосудистой системы зависит только от R, C_a и C_v. Заметьте также, что когда $Q_r = 0$, то $P_v = P_{mc}$; т.е. когда кровоток равен нулю, P_v (и P_a) равны среднему циркуляторному давлению.

51.1.2. Факторы, влияющие на функциональную кривую сосудистой системы

Зависимость венозного давления от сердечного выброса

Экспериментальные и клинические наблюдения показали, что изменения сердечного выброса вызывают изменения P_a и P_v, которые можно предсказать на

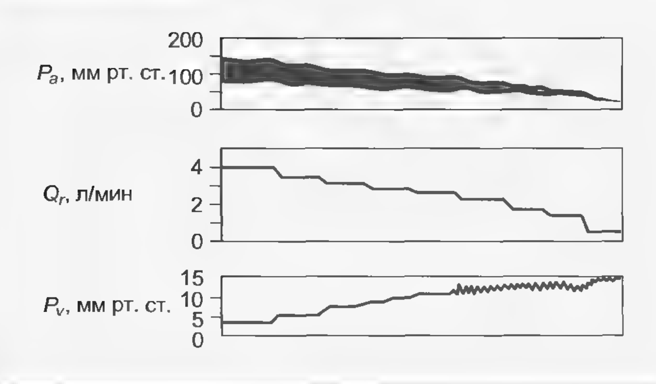


Рис. 51.5. Изменения артериального (P_a) и центрального венозного (P_v) давлений, вызванные изменениями кровотока в большом круге (Q_r) на препарате шунтированного правого желудочка собаки. Постепенные изменения Q_r были вызваны с помощью изменения частоты работы механического насоса (из Levy MN: *Circ Res* 44:739, 1979 с разрешения American Heart Association)

примере нашей упрощенной модели. В эксперименте, проведенном на собаке, находящейся под анестезией, правый желудочек сердца был заменен механическим насосом (рис. 51.5). При постепенном, шаг за шагом, уменьшении выброса, производимого насосом (Q), P_a прогрессивно понижалось, а P_v прогрессивно повышалось. Изменения P_a и P_v, вызванные изменением кровотока во время этого эксперимента, напоминают соответствующие изменения, высчитанные на основе нашей упрощенной модели (см. рис. 51.4).

Похожим образом сердечный выброс может резко уменьшиться в случае внезапной закупорки главной коронарной артерии у пациента. **Острая сердечная недостаточность**, развивающаяся в результате **инфаркта миокарда** (гибели ткани миокарда), обычно сопровождается падением артериального давления и повышением центрального венозного давления.

Объем крови

На функциональную кривую сосудистой системы влияют изменения общего объема крови. Во время остановки кровообращения (когда сердечный выброс равен нулю, как бывает во время остановки сердца) среднее давление в системе кровообращения зависит только от общего compliance сосудистой системы и объема крови, как говорилось ранее. Следовательно, при заданном compliance сосудистой системы среднее циркуляторное давление повышается при увеличении объема крови **(гиперволемия)** и понижается при его уменьшении **(гиповолемия)**. Это соотношение показано на шкале в точках пересечения с осью y на рис. 51.6, когда среднее давление в кровеносной системе равно 5 мм рт. ст. после кровотечения и 9 мм рт. ст. после переливания крови, но по сравнению с давлением, равным 7 мм рт. ст. при нормальном объеме крови **(нормоволемия)**.

Кроме того, разница в P_v при гиперволемии, нормальном объеме крови и гиповолемии в статической системе кровообращения, т.е. при отсутствии кровотока, сохраняется при любом значении сердечного выброса. В результате функциональные кривые сосудистой системы идут параллельно друг другу (см. рис. 51.6). Для иллюстрации рассмотрим пример гиперволемии, когда среднее давление в системе кровообращения равно 9 мм рт. ст. На рис. 51.6 и P_a, и P_v будут равны 9 мм рт. ст. (вместо 7 мм рт. ст., когда сердечный выброс равен нулю). Если периферическое сопротивление равно 20 мм рт. ст./(л/мин) и если сердечный выброс резко увеличится до 1 л/мин (например, как показано стрелкой *1* на рис. 51.4), то градиент артериального и венозного давления в 20 мм рт. ст. все равно будет необходим для того, чтобы через сосуды сопротивления протекал 1 л крови в минуту. Такое же условие необходимо в примере с нормальным объемом крови. Если мы возьмем прежнее отношение C_v к C_a (19 : 1), нужный градиент давления получится при понижении P_v на 1 мм рт. ст. и повышении P_a на 19 мм рт. ст. Следовательно, изменение сердечного выброса с 0 до 1 л/мин вызовет все то же снижение P_v на 1 мм рт. ст. независимо от объема крови в системе кровообращения, так как C_a, C_v и периферическое сопротивление не зависят от объема крови. Уравнение 51.13 также показывает, что наклон функциональной кривой сосудистой системы остается постоянным, пока C_a, C_v и R не меняются.

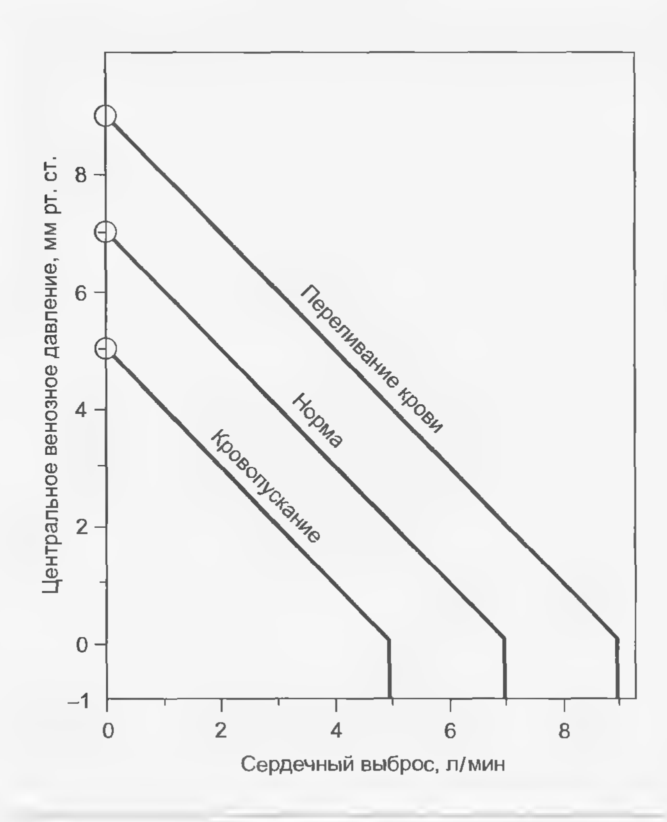


Рис. 51.6. Влияние увеличения объема крови (кривая при переливании крови) и уменьшения объема крови (кривая при кровопускании) на функциональную кривую сосудистой системы. Похожие сдвиги функциональной кривой сосудистой системы могут быть вызваны соответственно увеличением и уменьшением тонуса вен

На рис. 51.6 также очевидно, что сердечный выброс, при котором $P_r = 0$, напрямую зависит от объема крови. Поэтому при уменьшении общего объема крови прогрессирующе ограничивается максимальное значение сердечного выброса. Однако на центральное венозное давление, при котором происходит коллапс вен (показан резким изменением наклона функциональной кривой сосудистой системы), изменения объема крови не оказывают большого влияния. Это давление зависит только от давления окружающей среды вокруг центральных вен.

Тонус вен

Влияние изменений тонуса вен на функциональную кривую сосудистой системы очень похоже на изменения, связанные с изменениями объема крови. На рис. 51.6 показана зависимость центрального венозного давления от величины сердечного выброса. При увеличении объема крови, например, при ее переливании, кривая, отражающая изменения, возникающие при этом, может также отражать увеличение тонуса вен. Тогда как характер кривой при уменьшении объема крови, например при кровотечении, может служить иллюстрацией понижения тонуса вен. Во время остановки кровообращения при заданном объеме крови давление внутри сосудистой системы будет повышаться, так как увеличивается напряжение гладких мышц, расположенных в стенках сосудов (эти изменения сократимости гладких мышц артериол и венозных сосудов регулируются нервным и гуморальным путями). В артериолах содержится очень небольшая доля общего объема крови, тогда как в венах находится большое ее количество (см. рис. 43.2). Поэтому изменения периферического сопротивления (тонуса артериол) не оказывают значительного влияния на среднее давление в кровеносной системе, тогда как изменения тонуса вен могут вызвать заметные изменения среднего давления в системе кровообращения. Следовательно, среднее давление в кровеносной системе повышается при повышении тонуса вен и снижается при его понижении.

Эксперименты показали, что среднее циркуляторное давление, которое устанавливается примерно через 1 мин после резкой остановки кровообращения, обычно бывает намного выше 7 мм рт. ст. даже при нормальном объеме крови. Такое повышение относят на счет общего сужения вен, вызванного ишемией мозга, активацией хеморецепторов и пониженным возбуждением барорецепторов. Если реанимация не была успешной, эта рефлекторная реакция ослабевает по мере уменьшения активности ЦНС, и среднее циркуляторное давление обычно понижается до значения, близкого к 7 мм рт. ст.

Депо крови

Сужение вен в одних участках тела значительно превышает сужение вен в других. Вены, подвергающиеся значительному сужению, представляют собой депо крови. Сосуды, расположенные в коже, – одно из главных депо крови у человека. Кровопотеря вызывает сильное сужение вен кожи, что является причиной характерной бледности кожи при кровотечении. В результате отток крови из кожных покровов высвобождает несколько сотен миллилитров крови, которая может быть направлена в более важные для жизни участки тела. Сосуды печени, легких и селезенки также важные депо крови. У собаки селезенка наполнена красными кровяными клетками и обладает способностью сжиматься, становясь во много раз меньше нормального размера. За счет этой способности при кровотечении производится аутотрансфузия крови с высоким содержанием эритроцитов в общую циркуляцию. Однако у человека изменения объема селезенки гораздо менее значительны (см. также гл. 53).

Периферическое сопротивление

Изменения функциональной кривой сосудистой системы под влиянием изменения тонуса артериол показаны на рис. 51.7. Как отмечалось выше, количество крови в артериолах невелико: в них содержится лишь 3 % общего объема крови. Следовательно, изменение диаметра артериол, обусловленное сокращением мышц в стенках этих сосудов, не вызывает заметных изменений среднего циркуляторного давления. Поэтому несколько функциональных кривых сосудистой системы, представляющих различные уровни периферического сопротивления, сходятся в одной точке на абсциссе.

Уравнение 51.13 показывает, что изменения P_r обратны изменениям общего периферического сопротивления, когда все остальные факторы остаются постоянными. С точки зрения физиологии взаимосвязь P_r и общего периферического сопротивления можно объяснить следующим образом: если сердечный выброс остается постоянным, то резкое увеличение этого сопротивления вызовет прогрессирующее увеличение объема крови,

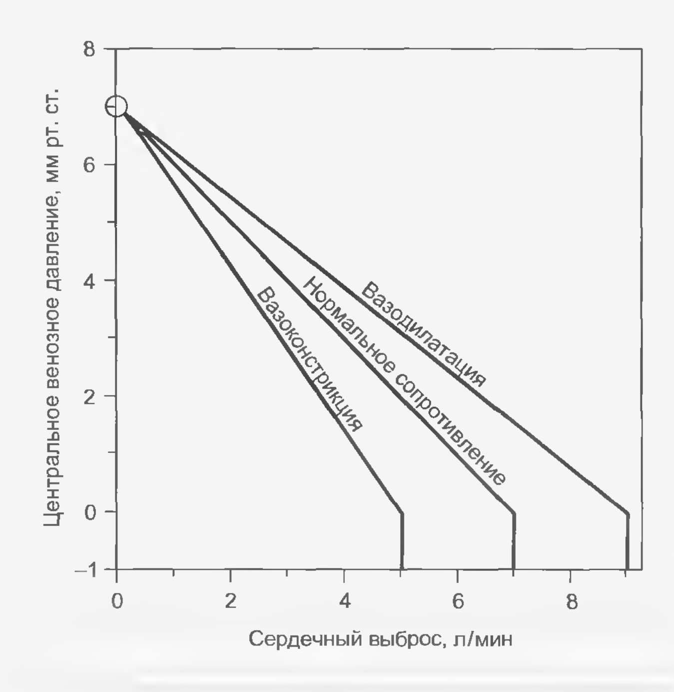


Рис. 51.7. Влияние расширения и суживания артериол на функциональную кривую сосудистой системы

задерживающейся в системе артериальных сосудов. Объем крови в системе артериальных сосудов будет увеличиваться, пока P_a не повысится настолько, чтобы вызвать продвижение крови сердечного выброса по сосудам сопротивления. При отсутствии изменений общего объема крови увеличение объема артериальной крови сопровождается таким же уменьшением объема венозной крови. Следовательно, увеличение общего периферического сопротивления вызывает понижение P_v. Более того, снижение P_v будет пропорционально увеличению общего периферического сопротивления. Эта взаимосвязь общего периферического сопротивления и снижения P_v вместе с неспособностью периферического сопротивления влиять на среднее циркуляторное давление вызывает поворот по часовой стрелке функциональных кривых сосудистой системы при увеличении констрикции артериол (см. рис. 51.7). Соответственно расширение артериол будет причиной поворота этих кривых против часовой стрелки в районе того же отрезка вертикальной оси. При расширенных артериолах может быть достигнут более высокий уровень сердечного выброса, чем при суженных (см. рис. 51.7).

Взаимосвязь между сердечным выбросом и венозным возвратом

Сердечный выброс и венозный возврат тесно связаны между собой. Сердце не способно прокачивать больше крови, чем доставляется к нему по венозной системе, кроме случаев незначительных кратковременных несоответствий. Так как система кровообращения представляет собой замкнутый круг, венозный возврат к сердцу должен быть равен сердечному выбросу в течение продолжительного времени. Кровоток в полностью замкнутом круге зависит от мощности насоса, характеристик круга кровообращения и общего объема жидкости в системе.

Таким образом, мы можем сказать, что сердечный выброс и венозный возврат являются просто двумя условиями движения крови в замкнутом круге. Сердечный выброс — это объем крови, прокачиваемый сердцем за определенное время. Венозный возврат — это объем крови, возвращающейся к сердцу за определенное время. При равновесии сердечный выброс и венозный возврат равны. В следующем разделе мы будем использовать определенные методы анализа системы кровообращения, чтобы понять, как происходит регуляция движения крови в замкнутом круге.

51.2. ОТНОШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КРИВОЙ СЕРДЦА К ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КРИВОЙ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

51.2.1. Взаимосвязь сердца и сосудистой системы

Согласно закону сердца Старлинга, сердечный выброс в значительной степени зависит от давления в правом предсердии или центрального венозного давления. Кроме того, давление в правом предсердии приблизительно равно конечно-диастолическому давлению в правом желудочке, потому что в норме трехстворчатый клапан, расположенный между правым предсердием и правым желудочком, работает как «перегородка», обладающая низким сопротивлением. Кривую сердечного выброса как функцию центрального венозного давления (P_v) мы будем далее называть **функциональной кривой сердца**. Регулирующее влияние внесердечных механизмов отображается сдвигами этих кривых, как описано в гл. 46.

Типичная функциональная кривая сердца строится в той же системе координат, что и типичная функциональная кривая сосудистой системы (рис. 51.8). Функциональная кривая сердца строится в соответствии с общими правилами, т.е. значения независимой переменной (P_v) наносятся по абсциссе, а значения зависимой переменной (сердечный выброс) — по ординате. Однако на этом сходство между двумя графиками кончается. В соответствии с механизмом Франка—Старлинга функциональная кривая сердца показывает, что повышение P_v увеличивает сердечный выброс. Напротив, функциональная кривая сосудистой системы показывает обратную зависимость между сердечным выбросом и P_v, т.е. увеличение сердечного выброса снижает P_v. P_v — зависимая переменная (или ответная реакция), а сердечный выброс — независимая переменная (или

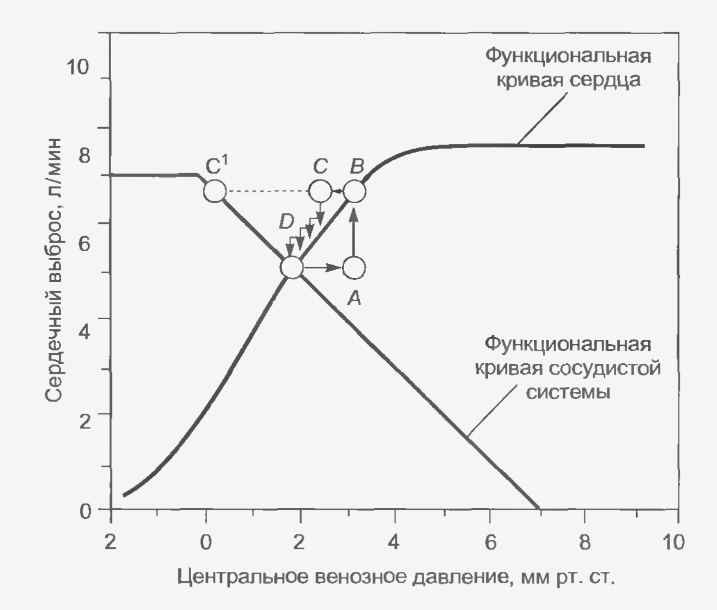


Рис. 51.8. Типичные функциональные кривые сердца и сосудистой системы, построенные в одной и той же системе координат. Чтобы построить обе кривые в одной системе координат, для функциональной кривой сосудистой системы оси *x* и *y* надо поменять местами — сравните названия осей на данном рисунке с названиями осей на рис. 51.3, 51.6 и 51.7. Координаты точки равновесия (пересечение функциональных кривых сердца и сосудистой системы) означают стабильные значения сердечного выброса и центрального венозного давления, при которых система будет работать. Любое нарушение (например, резкое повышение венозного давления до точки *A*) вызывает ряд последовательных изменений сердечного выброса и венозного давления, направленных на восстановление этих вариабельных показателей, возвращающих их к равновесным величинам

стимул) для функциональной кривой сосудистой системы. Поэтому чтобы построить функциональную кривую сосудистой системы по общим правилам, P_v надо нанести по оси y, а сердечный выброс — по оси x. Обратите внимание, что функциональные кривые сосудистой системы на рис. 51.3, 51.6 и 51.7 построены по общим правилам построения графиков.

Нанесение показателей сразу двух кривых на одни и те же оси требует коренных изменений в правилах построения графиков. *Чтобы совместить функциональные кривые сердца и сосудистой системы в одной и той же системе координат, как показано на рис. 51.8, для одной из них необходимо нарушить обычные правила построения графиков. Графиком, для которого мы нарушим правила построения, мы произвольно выбрали функциональную кривую сосудистой системы.* Заметьте, что функциональная кривая сосудистой системы на рис. 51.8 должна отображать, как P_v (нанесенное по оси x) изменяется в ответ на изменение сердечного выброса (нанесенного по оси y).

Когда деятельность сердечно-сосудистой системы представлена в виде двух кривых — деятельности сердца и сосудистой системы, их пересечение дает **точку равновесия** сердечно-сосудистой системы. Координаты этой точки представляют значения сердечного выброса и P_v, при которых система будет функционировать. Пока данные графики сердечной и сосудистой деятельностей точно отображают работу сердечно-сосудистой системы, допустимы лишь кратковременные отклонения от значений сердечного выброса и P_v, дающих точку равновесия. То, что сердечно-сосудистая система нормально функционирует при примерно тех значениях сердечного выброса и венозного давления, которые дают на графике точку равновесия, нагляднее всего проявляется при изучении ответной реакции на внезапное нарушение ее работы. Рассмотрим изменения, вызванные резким повышением P_v (от точки равновесия до точки *A* на рис. 51.8). Такое изменение P_v может быть вызвано быстрым переливанием заданного объема крови в венозную систему во время диастолы желудочков и одновременным удалением такого же объема крови из артериальной системы кровообращения. Таким образом, несмотря на повышение P_v, общий объем крови остается постоянным.

Как показывает функциональная кривая сердца, повышенное P_v вызовет увеличение сердечного выброса (от *A* до *B*) во время следующего сокращения желудочков. Увеличившийся сердечный выброс вызовет продвижение крови, находящейся в сосудах, из венозной в артериальную систему кровообращения с последующим понижением P_v. Одно сердечное сокращение мало снизит P_v (от *B* до *C*), так как сердце протолкнет только крошечную долю общего объема венозной крови в артериальную систему кровообращения. Вследствие этого снижения P_v сердечный выброс во время следующего сердечного сокращения уменьшится (от *C* до *D*) на то количество крови, которое показано функциональной кривой сердца. Так как *D* все еще находится над точкой пересечения кривых, сердце будет качать кровь из вен в артерии с большей скоростью, чем скорость, с которой кровь проходит от артерий до вен, преодолевая периферическое сопротивление. Следовательно, P_v будет продолжать понижаться. Этот процесс будет продолжаться, замедляясь, пока не будет достигнута точка пересечения. Только одно конкретное сочетание значений сердечного выброса и венозного давления — точка равновесия, которую показывают координаты точки пересечения двух кривых, — будет одновременно удовлетворять требованиям функциональных кривых сердца и сосудистой системы.

51.2.2. Сократительная способность миокарда

Сочетание функциональных кривых сердца и сосудистой деятельности может также помочь объяснить эффект изменения сократимости желудочков на сердечный выброс и P_v. На рис. 51.9 нижняя функциональная кривая сердца показывает контрольное состояние, тогда как верхняя — увеличенную сократимость миокарда. Эти два графика аналогичны «родственным» графикам функциональных кривых желудочка, которые представлены на рис. 46.19. Увеличение сократимости желудочков, представленное верхней кривой на рис. 51.9, можно получить в процессе экспериментов с помощью электростимуляции сердечных нервных волокон симпатической нервной системы. Когда электростимуляция ограничивается только сердцем, функциональная кривая сосудистой системы остается неизменной. Поэтому для гипотетического вмешательства



Рис. 51.9. Увеличение сократительной способности миокарда, например, с помощью стимуляции сердечных нервных волокон симпатической нервной системы, вызывает сдвиг равновесных значений сердечного выброса и центрального венозного давления (P_v) от точки пересечения (*A*) контрольных функциональных кривых сердца и сосудистой системы (сплошная линия) к точке пересечения *D* (пунктирная линия), которая отображает ответную реакцию сердечно-сосудистой системы на стимуляцию нервных волокон симпатической нервной системы

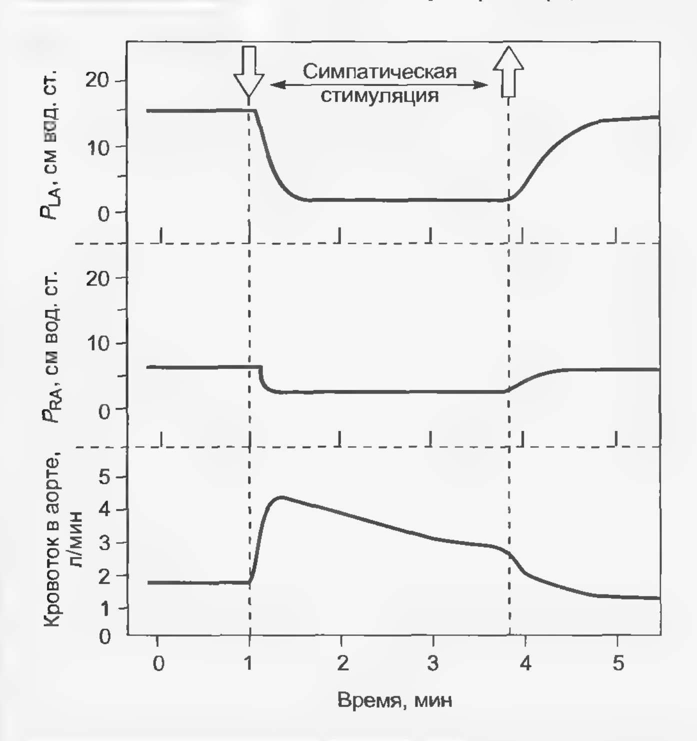


Рис. 51.10. Во время электростимуляции левого звездчатого ганглия (который содержит сердечные симпатические нервные волокна) кровоток в аорте (сердечный выброс) увеличивается, тогда как давление в левом (P_{LA}) и правом (P_{RA}) предсердиях понижается. Эти данные подтверждают заключение, сделанное на основе данных на рис. 51.9, где значения сердечного выброса и венозного давления, дающие точку равновесия, смещаются из точки *A* в *D* (т.е. сердечный выброс возрастает, а центральное венозное давление понижается) при стимуляции симпатических нервов сердца (из Samoff S. J. et al: *Circ. Res.* 8:1108, 1960 с разрешения American Heart Association)

достаточно одной функциональной кривой сосудистой системы, как показано на рис. 51.9.

При контрольном состоянии нашей гипотетической модели значения равновесия для сердечного выброса и P_v, обозначены точкой *A* на рис. 51.9. Стимуляция сердечных нервных волокон симпатической нервной системы вызывает резкое увеличение сердечного выброса до точки *B* вследствие усиления сократительной способности миокарда. Однако большой сердечный выброс увеличивает продвижение крови, находящейся в сосудах, из венозной части кровообращения в артериальную, и, следовательно, P_v начинает понижаться (до точки *C*). Снижение P_v затем приводит к незначительному уменьшению сердечного выброса, который все еще остается достаточно высоким, чтобы кровь, находящаяся в сосудах, продвигалась из венозной части кровообращения в артериальную. Таким образом, P_v и сердечный выброс продолжают постепенно уменьшаться, пока не будет достигнута новая точка равновесия (*D*). Эта равновесная точка расположена на пересечении функциональной кривой сосудистой системы и новой функциональной кривой. Точка *D* находится выше и левее контрольной точки равновесия (*A*) и указывает, что стимуляция нервных волокон симпатической нервной системы может вызвать больший сердечный выброс при более низких значениях P_v.

Гипотетические изменения в работе нашей модели имитируют настоящую биологическую ответную реакцию на увеличение сократительной способности миокарда у подопытного животного. В эксперименте, представленном на рис. 51.10, стимулировали левый звездчатый ганглий собаки, находящейся под анестезией (между двумя стрелками). Во время стимуляции нервов сердечный выброс (кровоток в аорте) быстро возрос до максимального значения и затем постепенно снизился до устойчивого значения, которое было значительно выше соответствующего контрольного значения. Это увеличение кровотока в аорте сопровождалось понижением давления в правом и левом предсердиях (P_{RA} и P_{LA}).

51.2.3. Объем крови

Изменение объема крови не влияет напрямую на сократительную способность миокарда, но оказывает влияние на функциональную кривую сосудистой системы, как показано на рис. 51.6. Поэтому чтобы понять влияние изменений объема крови на сердечный выброс и P_v, мы построим соответствующую функциональную кривую сердца в одной системе координат с функциональными кривыми сосудистой системы в контрольных и экспериментальных условиях.

На рис. 51.11 показана ответная реакция на переливание крови. Точка равновесия *B*, показывающая значения сердечного выброса и P_v после переливания, находится выше и правее контрольной точки равновесия *A*. Следовательно, переливание крови увеличивает и сердечный выброс, и P_v. Кровотечение производит противоположный эффект. Изменение наполняющего давления в желудочках (центрального венозного давления), вызванное таким изменением объема крови, механически изменяет сердечный выброс с помощью изменения



Рис. 51.11. После переливания крови функциональная кривая сосудистой системы сдвигается вправо, поэтому увеличиваются и сердечный выброс, и венозное давление, что обозначено перемещением точки равновесия из *A* в точку *B*

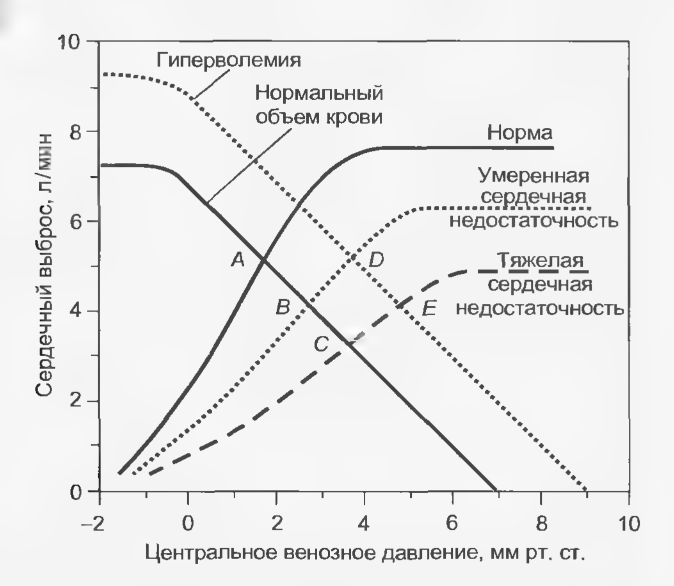


Рис. 51.12. Сердечная недостаточность умеренной или сильной степени вызывает сдвиг функциональных кривых сердца вниз и вправо. До изменений объема крови сердечный выброс уменьшается, а центральное венозное давление повышается (от контрольной точки равновесия *A* до точки *B* или *C*). После увеличения объема крови, что обычно случается при сердечной недостаточности, функциональная кривая сосудистой системы сдвигается вправо. Следовательно, центральное венозное давление может повыситься без уменьшения сердечного выброса (*D*) (при тяжелой сердечной недостаточности) или некотором уменьшении сердечного выброса (*E*)

чувствительности сократительных белков к существующей концентрации внутриклеточного Ca^{2+}, как описано в гл. 45 и 46. По причинам, указанным ранее в настоящей главе, увеличение или понижение только тонуса вен вызывает ответные реакции, аналогичные тем, которые инициируют увеличение или уменьшение общего объема крови.

Сердечная недостаточность — это общий термин, который применяется для обозначения состояний, при которых способность сердца прокачивать кровь нарушается настолько, что нарушается кровоснабжение тканей тела. При сердечной недостаточности нарушается сократительная способность миокарда. Сердечная недостаточность бывает острая и хроническая. Следовательно, на графическом изображении функциональных кривых сердца и сосудистой системы функциональная кривая сердца сдвигается вниз и вправо, как показано на рис. 51.12.

Острая сердечная недостаточность может быть вызвана **токсическими дозами лекарственных препаратов или анестетиков** или некоторыми патологическими состояниями, такими как внезапная **закупорка коронарной артерии**. При развитии острой сердечной недостаточности объем крови не изменяется моментально. Поэтому на рис. 51.12 точка равновесия сдвинута от пересечения контрольных кривых (*A*) на пересечение (*B* или *C*) контрольной функциональной кривой сосудистой системы с одной из кривых, отображающих угнетенную сердечную функцию.

Хроническая сердечная недостаточность может наступить при таких состояниях, как **гипертоническая болезнь** или **ишемическая болезнь сердца**. При хронической сердечной недостаточности сдвигаются и функциональная кривая сердца, и функциональная кривая сосудистой системы. Сдвиг функциональной кривой сосудистой системы происходит из-за увеличения объема крови, которое происходит частично вследствие задержки жидкости почками. Задержка жидкости связана с сопутствующим уменьшением скорости гломерулярной фильтрации и увеличением секреции альдостерона корой надпочечников. Развивающаяся в результате гиперволемия вызывает сдвиг функциональной кривой сосудистой системы вправо, как показано на рис. 51.12. Следовательно, при сердечной недостаточности умеренной степени P_v повышено, но сердечный выброс может быть в норме (*D*). При сердечной недостаточности более сильной степени P_v также повышено, но сердечный выброс ниже нормального (*E*).

51.2.4. Периферическое сопротивление

Анализ эффектов изменения периферического сопротивления на сердечный выброс и P_v также должен быть комплексным, так как сдвигаются функциональные кривые и сердца, и сосудистой системы. Когда периферическое сопротивление увеличивается (рис. 51.13), функциональная кривая сосудистой системы поворачивает против часовой стрелки, но сходится в одной и той же точке на оси P_v с контрольной функциональной кривой сосудистой системы (см. рис. 51.7). Заметьте, что сужение сосудов вызывает поворот функциональной кривой сосудистой системы против часовой стрелки на рис. 51.13, но по часовой стрелке на рис. 51.7.

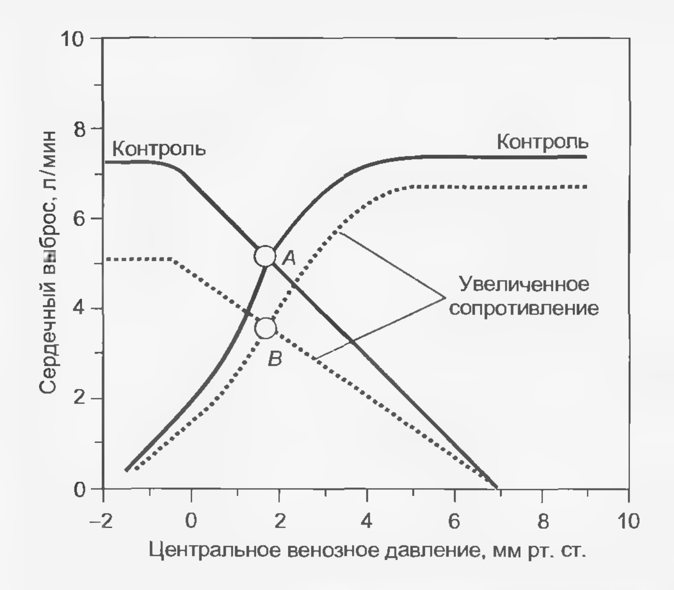


Рис. 51.13. Увеличение периферического сопротивления вызывает сдвиг функциональных кривых сердца и сосудистой системы вниз. При равновесии в системе сердечный выброс будет меньше при высоком периферическом сопротивлении (точка *B*), чем при нормальном (точка *A*)

Направление поворота этих кривых разное, потому что оси для функциональной кривой сосудистой системы были перевернуты в этих двух рисунках по причинам, указанным ранее в настоящей главе (иначе говоря, направление поворота кривых отличается, так как переменная, нанесенная на оси x на рис. 51.7, нанесена на оси y на рис. 51.13, аналогично и вторая переменная нанесена по другой оси). Функциональная кривая сердца на рис. 51.13 также сдвигается вниз, так как при любом заданном P_v сердце будет прокачивать меньше крови из-за большей постнагрузки, вызванной увеличением периферического сопротивления. Так как обе кривые на рис. 51.13 сдвинуты вниз, новая точка равновесия B опускается ниже контрольной точки равновесия A, что означает, что увеличение периферического сопротивления вызывает уменьшение сердечного выброса.

Будет ли точка B находиться прямо под точкой A или располагаться справа или слева от нее, зависит от величины сдвига каждой кривой. Например, если какое-то увеличение периферического сопротивления вызывает больший сдвиг функциональной кривой сосудистой системы, чем функциональной кривой сердца, точка равновесия B опустится ниже и левее A, т.е. уменьшаются и сердечный выброс, и P_v. Напротив, если функциональная кривая сердца сдвигается сильнее, чем функциональная кривая сосудистой системы, точка B опустится ниже и правее точки A, т.е. сердечный выброс уменьшается, а P_v повышается.

51.3. БОЛЕЕ ПОЛНАЯ ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ: СИСТЕМА С ДВУМЯ НАСОСАМИ

Как видно из предыдущего объяснения, взаимосвязи между сердечным выбросом и центральным венозным давлением сложны даже в самой упрощенной модели кровообращения, состоящей только из одного насоса и одного круга кровообращения. Однако в действительности сердечно-сосудистая система включает в себя большой и малый круги кровообращения и два насоса – правый и левый желудочки сердца. Поэтому взаимосвязи здесь значительно сложнее.

На рис. 51.14 представлена более полная, но все еще упрощенная модель сердечно-сосудистой системы, которая содержит два последовательно расположенных насоса (левый и правый желудочки) и две последовательно расположенные системы сосудов (большой и малый круги кровообращения). При последовательном расположении необходимо, чтобы объемы крови, прокачиваемые каждым желудочком, были бы равны между собой в течение длительного периода; в противном случае кровь будет скапливаться в одной из двух систем кровообращения. Так как функциональные кривые сердца для каждого желудочка значительно отличаются друг от друга, наполняющее давление (давление в предсердиях) для каждого желудочка тоже должно соответственно отличаться, чтобы обеспечить одинаковый систолический объем (см. рис. 46.18).

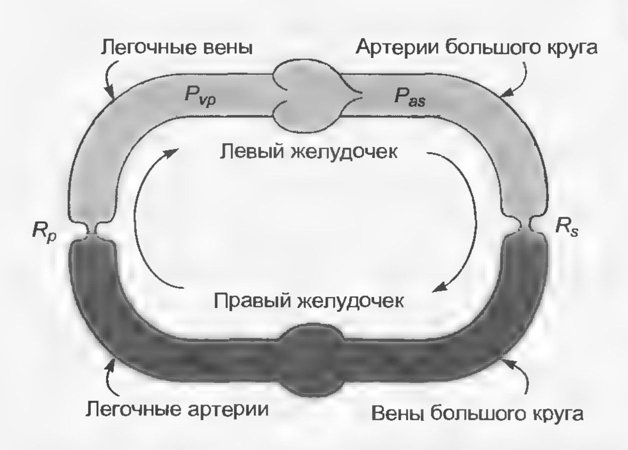


Рис. 51.14. Упрощенная модель сердечно-сосудистой системы, включающая левый и правый желудочки, сопротивление сосудов большого (R_s) и легочного (R_p) кругов кровообращения, compliance артериальной системы и compliance венозной системы большого круга кровообращения, compliance артерий и вен легочного круга кровообращения (P_{as} и P_{vs} — соответственно давление в артериях и венах большого круга; P_{ap} и P_{vp} — соответственно давление в легочных артериях и венах)

Любое изменение сократительной способности, влияющее на оба желудочка, по-разному изменяет распределение общего объема крови между двумя сосудистыми системами. Например, при внезапной закупорке коронарной артерии, идущей к левому желудочку, ухудшается сократимость левого желудочка и развивается **острая левожелудочковая недостаточность**. Сразу после закупорки артерии давление в левом предсердии не изменится, и левый желудочек начнет прокачивать уменьшившийся объем крови. Если правый желудочек не затронут острой закупоркой коронарной артерии, то он вначале будет продолжать прокачивать нормальный объем крови. Разные выбросы из правого и левого желудочков вызовут прогрессирующее повышение давления в левом предсердии и прогрессирующее понижение давления в правом. Поэтому выброс из левого желудочка будет увеличиваться до своего нормального значения, а выброс из правого желудочка уменьшится до значения ниже нормального. Этот процесс будет продолжаться, пока объемы выбросов обоих желудочков снова не станут равными. При этом новом равновесии выбросы обоих желудочков будут ниже нормы. Повышение давления в левом предсердии будет сопровождаться соответствующим повышением давления в легочных венах, что может иметь серьезные клинические последствия. Высокое давление в легочных венах может увеличить жесткость легких и привести к дыхательной недостаточности, так как увеличивается механическая работа, проделываемая для вентиляции легких. Кроме того, высокое давление в легочных венах вызовет повышение гидростатического давления в легочных капиллярах, что может привести к

выходу жидкости из легочных капилляров в интерстициальное пространство легочной ткани или альвеолы **(отек легких)**. Результатом может стать летальный исход.

Два основных принципа деятельности желудочков, которые надо помнить: 1) левый желудочек прокачивает кровь через большой круг кровообращения; 2) правый желудочек прокачивает кровь через малый круг кровообращения (сосудистую систему легких). Однако это не означает, что именно желудочки играют основную роль в обеспечении адекватного кровотока в сосудах большого и малого кругов. Чтобы лучше понять взаимосвязь между двумя желудочками и двумя

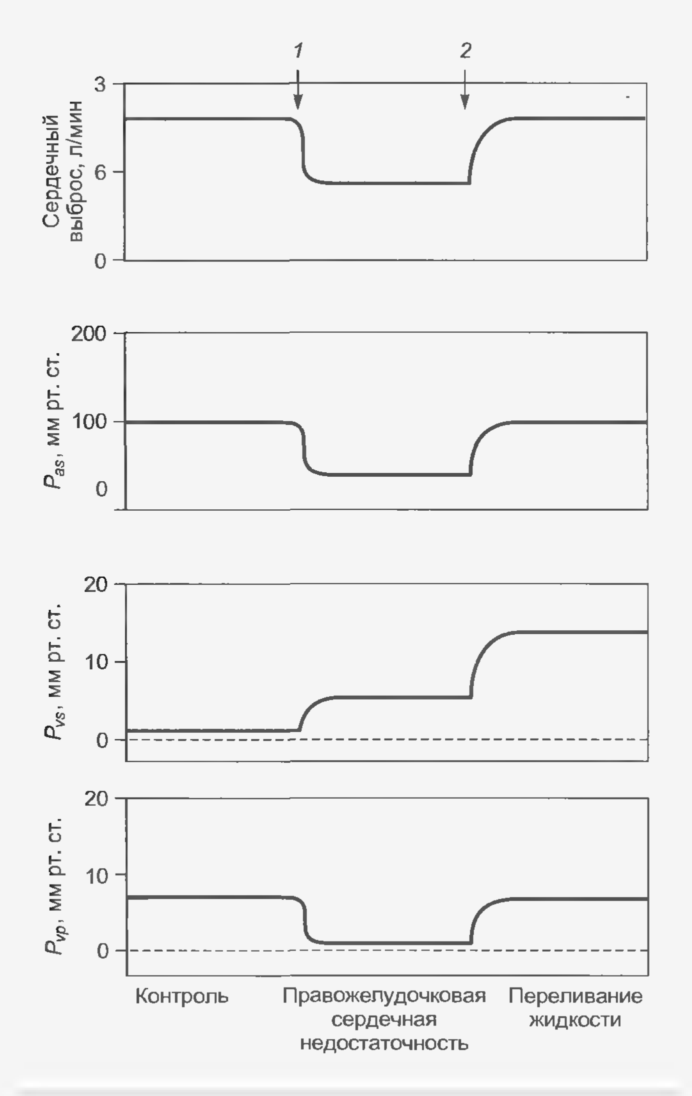


Рис. 51.15. Изменения сердечного выброса, давления в артериях большого круга (P_{as}), венах большого круга (P_{vs}) и легочных венах (P_{vp}) вызваны смоделированными правожелудочковой сердечной недостаточностью и переливанием жидкости на модели системы кровообращения, представленной на рис. 51.14. Возле стрелки *1* насосная функция правого желудочка была прервана (смоделированная правожелудочковая сердечная недостаточность), и правый желудочек стал лишь проводящим путем с низким сопротивлением. Стрелкой *2* показано, что объем жидкости в системе был увеличен, а правый желудочек продолжал функционировать лишь как проводящий путь (с изменениями из Furey S. A., Zieske H. A., Levy M. N.: *Am. Heart. J.* 107:404, 1984)

сосудистыми системами, давайте более подробно рассмотрим работу правого желудочка.

На примере модели системы кровообращения, представленной на рис. 51.14, рассмотрим последствия для гемодинамики, если правый желудочек внезапно прекратит функционировать как насос, а будет служить лишь пассивным проводящим путем с низким сопротивлением между системными венами и легочными артериями. При этих условиях единственным оставшимся работающим насосом будет левый желудочек. Тогда ему придется прокачивать кровь, преодолевая сопротивление сосудов большого круга и легочных сосудов (для нашей задачи сопротивлением, которое кровоток преодолевает при движении через недействующий правый желудочек, можно пренебречь).

Обычно величина сопротивления сосудов легочного круга кровообращения составляет около 10 % от величины сопротивления сосудов большого круга. Так как оба сопротивления расположены последовательно, то общее сопротивление всех сосудов будет на 10 % больше отдельно взятого сопротивления сосудов большого круга (см. гл. 47). В сердечно-сосудистой системе здоровых людей увеличение сопротивления сосудов большого круга на 10 % вызовет повышение среднего артериального давления (и, следовательно, постнагрузки на левый желудочек) примерно на 10 %, что не окажет существенного воздействия на функцию левого желудочка. Однако при определенных условиях это повышение среднего артериального давления может значительно повлиять на работу сердечно-сосудистой системы. *Если увеличение общего сопротивления сосудов на 10 % достигнуто за счет сложения маленького сопротивления (т.е. сопротивления сосудов легочного круга кровообращения) и намного большего сопротивления сосудов всего большого круга кровообращения; если сопротивление легочных сосудов отличается от сопротивления сосудов большого круга кровообращения большим compliance (который представляет собой объединенный compliance вен большого круга кровообращения и легочных артерий), то увеличение общего сопротивления на 10 % приведет к серьезным нарушениям в работе сердечно-сосудистой системы.*

Стимулирующее влияние прекращения насосной деятельности правого желудочка в гидравлической модели — аналоге системы кровообращения, показаны на рис. 51.15. В данной модели правый и левый желудочки производят сердечные выбросы, напрямую зависящие от значений соответствующих наполняющих давлений. При контрольных условиях (когда правый желудочек функционирует нормально) сердечный выброс из обоих желудочков будет одинаковым (5 л/мин). Насосная деятельность правого желудочка вызывает повышение давления в легочной артерии (не показана), превышающее давление в легочных венах (P_{vp}) до значения, которое обеспечит кровоток по легочным сосудам, преодолевая их сопротивление, со скоростью 5 л/мин.

Когда правый желудочек перестает качать кровь (стрелка *1*), вены большого круга кровообращения и

легочные артерии вместе с ним становятся единым пассивным проводящим путем с высоким compliance (см. рис. 51.14). Когда этот желудочек прекращает активно продвигать кровь от вен большого круга кровообращения к легочным артериям, давление в легочных артериях (P_{ap}) быстро понижается (не показано), а давление в венах большого круга кровообращения (P_{vs}) быстро поднимается до обычного значения (около 5 мм рт. ст. на рис. 51.15). Однако при этом низком давлении движение крови по легочным артериям к легочным венам сильно замедляется. В начале остановки правого желудочка левый желудочек прокачивает кровь из легочных вен в артерии большого круга кровообращения с нормальной скоростью 5 л/мин, что намного превышает скорость возвращения крови в легочные вены. Следовательно, давление в легочных венах (P_{vp}) резко падает. Так как давление в легочных венах является преднагрузкой для левого желудочка, сердечный выброс из него также резко уменьшается и достигает стабильного значения около 2,5 л/мин. Это в свою очередь приводит к быстрому понижению давления в артериях большого круга кровообращения (P_{as}). Таким образом, *остановка прокачивания крови правым желудочком приводит к заметному уменьшению сердечного выброса, давления в артериях большого круга кровообращения и давления в легочных венах и умеренному повышению давления в венах большого круга кровообращения* (см. рис. 51.15).

Большинство гемодинамических проблем, вызванных инактивацией правого желудочка, можно устранить с помощью увеличения количества жидкости (крови) в системе кровообращения (см. рис. 51.15, стрелка *2*). Если жидкость добавлять до тех пор, пока давление в легочных венах (преднагрузка левого желудочка) не повысится до своего контрольного значения, сердечный выброс и давление в артериях большого круга восстанавливаются почти до нормальных значений, а давление в венах большого круга поднимается выше нормы. Если функция левого желудочка в норме, то добавленная нормальная преднагрузка вызовет нормальный выброс из него; 10%-е повышение периферического сопротивления, вызванное сложением сопротивления легочных сосудов и сопротивления сосудов большого круга, не становится серьезной нагрузкой для насосной активности левого желудочка. Однако когда правый желудочек не работает, в легочном круге не будет нормального кровотока до тех пор, пока не установится обычный легочный артериовенозный градиент (примерно от 10 до 15 мм рт. ст.). Следовательно, давление в венах большого круга (P_{vs}) должно превышать давление в легочных венах (P_{vp}) на это значение. Продолжительное высокое давление в венах большого круга может привести к скоплению жидкости (**отеку**) в тех участках тела, где гидростатическое давление играет значительную роль. Такой отек характерен для пациентов с **правожелудочковой сердечной недостаточностью**.

Учитывая вышеизложенное, мы можем определить основную функцию правого желудочка. Левый желудочек один в состоянии обеспечить достаточный приток крови ко всем тканям тела. Работа двух последовательно расположенных желудочков не играет жизненно важной роли в обеспечении адекватного кровоснабжения тканей. *Важнейшей функцией правого желудочка является предотвращение повышения давления в венах большого круга (и легочных артериях), которое потребовалось бы, чтобы нормальный сердечный выброс преодолел сопротивление легочных сосудов.* Здоровый правый желудочек, предотвращая чрезмерное повышение давления в венах большого круга, препятствует развитию обширного отека в участках тела, где гидростатическое давление играет значительную роль.

Клинически **правожелудочковая сердечная недостаточность** может быть вызвана заболеваниями, связанными с нарушениями проходимости сосудов, главным образом, коронарных сосудов правого желудочка. Эти сосуды поражаются болезнью гораздо реже, чем коронарные сосуды левого желудочка. Основные изменения гемодинамики, к которым приводит острая правосторонняя сердечная недостаточность, — выраженное уменьшение сердечного выброса и снижение артериального давления. Лечение состоит в переливании крови или плазмы. Пациентам с некоторыми **врожденными пороками сердца**, такими как выраженный стеноз трехстворчатого клапана, или с аномалиями развития правого желудочка может быть сделана хирургическая операция по шунтированию правого желудочка (с помощью наложения анастомоза из правого предсердия к легочной артерии). Влияние острой правосторонней сердечной недостаточности или шунтирования правого желудочка очень напоминает воздействия, описанные во время анализа работы нашей модели (см. рис. 51.15).

51.4. РОЛЬ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА

Сердечный выброс — это произведение систолического объема и частоты сердечных сокращений. Приведенный выше анализ его регуляции ограничился изучением регуляции систолического объема, а роль частоты сердечных сокращений в этом процессе освещена не была. Сейчас мы рассмотрим влияние изменения частоты сердечных сокращений на сердечный выброс. Данный анализ является комплексным, так как изменение частоты сердечных сокращений вызывает изменение трех других факторов — преднагрузки, постнагрузки и сократительной способности миокарда, которые определяют систолический объем (см. рис. 51.1). При увеличении частоты сердечных сокращений, например, уменьшается продолжительность диастолы. Следовательно, уменьшается наполнение желудочков, т.е. преднагрузка. Если увеличение частоты сердечных сокращений повлияло на сердечный выброс, то изменится и артериальное давление, т.е. постнагрузка.

Наконец, увеличение частоты сердечных сокращений увеличит суммарный вход Ca^{2+} в минуту в клетки миокарда, что повысит силу сокращений миокарда.

Влияние изменений частоты сердечных сокращений на сердечный выброс широко изучались на человеке и подопытных животных, полученные результаты схожи с представленными на рис. 51.16. Данный эксперимент был проведен на собаке, находящейся под действием анестезии. При постепенном увеличении частоты стимуляции предсердий систолический объем прогрессивно уменьшался (рис. 51.16, *а*). Надо полагать, что уменьшение систолического объема было вызвано сокращением времени наполнения желудочков. Было ясно, что изменения систолического объема не обратно пропорциональны изменениям частоты сердечных сокращений, так как направление изменения сердечного выброса (Q_h) зависело от значений частоты сердечных сокращений (рис. 51.16, *б*). Например, по мере того, как частота стимуляции возрастала от 50 до 100 ударов в минуту, увеличение частоты сердечных сокращений вызывало увеличение Q_h. Так как Q_h равно произведению систолического объема и частоты сердечных сокращений, очевидно, что сверх этих границ частоты стимуляции уменьшение систолического объема должно быть пропорционально меньше, чем увеличение частоты сердечных сокращений.

При частоте стимуляции в диапазоне от 100 до 200 ударов в минуту Q_h не изменялся значительно под влиянием изменений частоты стимуляции (см. рис. 51.16, *б*). Следовательно, при увеличении частоты стимуляции уменьшение систолического объема должно было примерно соответствовать увеличению частоты сердечных сокращений. Постоянный кровоток в тканях поддерживается также за счет общей ауторегуляции сосудов. Такая адаптация приводит к изменению преднагрузки и постнагрузки, которые поддерживают сердечный выброс (Q_h) на почти постоянном уровне.

Наконец, при очень высокой частоте стимуляции (более 200 ударов в минуту на рис. 51.16) дальнейшее увеличение частоты сердечных сокращений приводит к уменьшению Q_h. Следовательно, уменьшение систолического объема должно было превысить увеличение частоты сердечных сокращений при высоких значениях частоты стимуляции. Очевидно, что при таких высоких значениях частоты стимуляции период наполнения желудочков сократился настолько, что компенсация стала недостаточной, и сердечный выброс резко уменьшился. Хотя типичная зависимость Q_h от частоты сердечных сокращений у людей имеет вид перевернутой буквы «U», в количественном плане эта зависимость отличается у разных индивидуумов и у одного организма при разных физиологических состояниях.

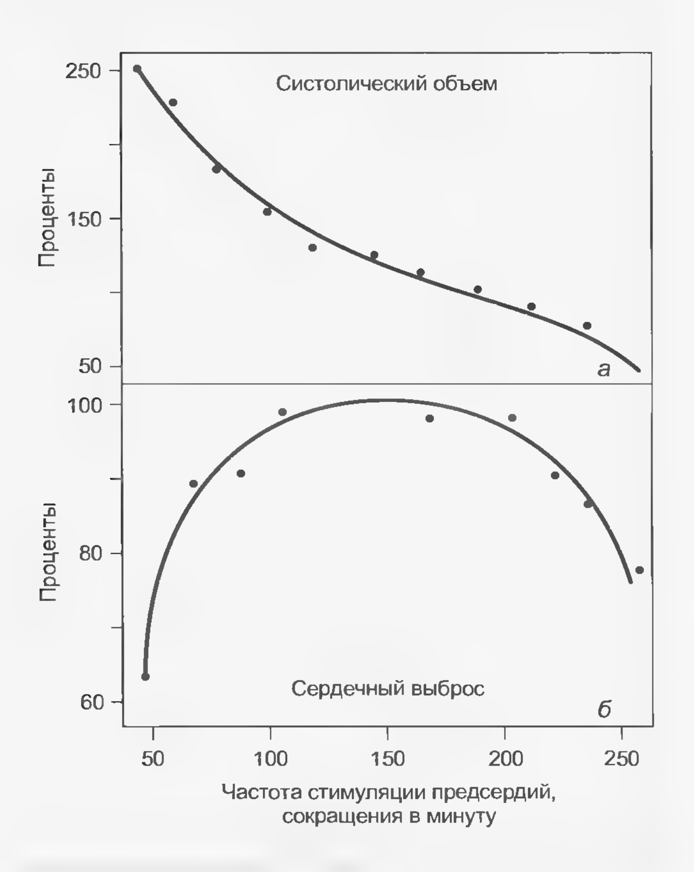


Рис. 51.16. Изменения систолического объема (а) и сердечного выброса (*б*), вызванные изменением частоты стимуляции правого предсердия у собаки, находящейся под анестезией (из Kumada M., Azuma T., Matsuda K.: *Jpn. J. Physiol.* 17:538, 1967)

Характерная зависимость сердечного выброса от частоты сердечных сокращений объясняет необходимость в неотложном лечении пациентов со слишком низкой или слишком высокой частотой сердечных сокращений. Сильная **брадикардия** (низкая частота сокращений) может развиться в результате очень медленного синусового ритма у пациентов с **синдромом слабости синусового узла** или в результате медленного собственного желудочкового ритма у пациентов с **полной атриовентрикулярной блокадой**. При любом нарушении ритма способность желудочков наполняться во время увеличившейся диастолы ограничивается (часто за счет неэластичного перикарда). Следовательно, сердечный выброс обычно существенно уменьшается, так как очень низкая частота сердечных сокращений не компенсируется достаточно большим систолическим объемом. Как следствие, эти нарушения ритма часто требуют установки искусственного водителя ритма.

Слишком высокая частота сердечных сокращений у пациентов с **наджелудочковой** или **желудочковой тахикардиями** часто требует срочного лечения, так как сердечный выброс у этих больных может быть опасно маленьким. У таких пациентов время наполнения желудочков так сильно сокращено при очень высокой частоте сердечных сокращений, что даже его маленькое дополнительное уменьшение вызывает непропорционально резкое уменьшение объема наполнения. Замедления тахикардии до более нормального ритма обычно можно добиться медикаментозно, но в случаях, требующих неотложного лечения, может потребоваться подача сильного электрического тока через грудную клетку или напрямую к сердцу через имплантированное устройство.

Тесная взаимозависимость между частотой сердечных сокращений и сердечным выбросом должна интерпретироваться осторожно, как и любая взаимозависимость между важными факторами. Интерпретация этой взаимосвязи при выполнении физических упражнений является прекрасным примером того, почему здесь необходима осторожность. У индивидуумов, выполняющих физические упражнения, сердечный выброс и частота сердечных сокращений обычно пропорционально увеличиваются, а систолический объем может остаться прежним или слегка увеличиться (см. также гл. 53). Из-за очевидной взаимосвязи между сердечным выбросом и частотой сердечных сокращений велико искушение сделать вывод, что увеличение сердечного выброса вызвано наблюдаемым увеличением частоты сердечных сокращений. Однако на рис. 51.16 особо подчеркивается, что при разных значениях частоты сердечных сокращений ее изменение в чистом виде оказывает незначительное влияние на сердечный выброс. Ряд исследований у людей, выполняющих физические упражнения, подтвердил, что даже во время физической нагрузки изменение частоты сокращений не вызывает заметных изменений сердечного выброса.

Поэтому основное увеличение сердечного выброса во время физической нагрузки должно объясняться действием других факторов, в особенности заметным уменьшением сопротивления периферических сосудов вследствие расширения сосудов работающих скелетных мышц и увеличением силы сокращений сердечной мышцы, вызванным общим увеличением влияния симпатической нервной системы. Тем не менее увеличение частоты сердечных сокращений тоже является важным фактором, даже если оно не может быть признано основной причиной увеличения сердечного выброса. Многочисленные данные показывают, что если при выполнении физических упражнений частота сердечных сокращений не может, как обычно, увеличиться, то увеличение сердечного выброса и способность выполнять физическую нагрузку резко ограничиваются. Систолический объем изменяется незначительно в течение физической нагрузки. Поэтому увеличение частоты сердечных сокращений играет важную факультативную роль в увеличении сердечного выброса при выполнении физических упражнений.

51.5. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕНОЗНУЮ СИСТЕМУ И СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС

В предыдущих подразделах мы очень упростили взаимосвязь между центральным венозным давлением и сердечным выбросом, ограничившись анализом влияния отдельных переменных. Однако поскольку в регуляции сердечно-сосудистой системы принимают участие многие механизмы обратной связи, то ее ответные реакции редко бывают простыми. Изменения объема крови, например, не только непосредственно влияют на сердечный выброс по принципу механизма Франка - Старлинга, но и запускают ряд рефлекторных реакций, влияющих на другие факторы сердечной деятельности (частоту сердечных сокращений, атриовентрикулярную проводимость, сократительную способность миокарда) и на другие характеристики сосудистой системы (периферическое сопротивление и тонус вен). Некоторые вспомогательные факторы, в особенности сила тяжести и дыхание, также регулируют сердечный выброс. Можно предположить, что они действуют в составе ряда основных механизмов, которые уже были рассмотрены ранее.

51.5.1. Сила тяжести

Сила тяжести может оказывать значительное влияние на сердечный выброс. Например, солдаты, долгое время стоящие в положении «смирно», могут потерять сознание, так как сила тяжести заставляет кровь скапливаться в кровеносных сосудах, которые в большей степени подвержены действию гравитации, приводя тем самым к уменьшению сердечного выброса. Высокая температура окружающей среды влияет на компенсаторные вазомоторные реакции, а отсутствие мышечной активности усугубляет это воздействие. Влияние силы тяжести усиливается у пилотов самолетов во время вывода самолета из пикирования. Центробежная сила, направленная к ногам, может в несколько раз превышать силу тяжести. Во время выполнения этого маневра пилоты часто на мгновение теряют сознание вследствие оттока крови от головного мозга и ее скопления в нижних участках тела.

Некоторые из объяснений причин уменьшения сердечного выброса в таких условиях спорны (например, то, что когда человек стоит, сила тяжести замедляет венозный возврат к сердцу из зависимых от гравитации участков тела). Это утверждение не совсем верно, так как не учитывается противодействие силе тяжести, оказываемое артериальной частью той же самой сосудистой системы кровообращения; это противодействие способствует венозному возврату.

В этом аспекте сосудистая система напоминает U-образную трубку. Чтобы понять влияние силы тяжести на движение жидкости в U-образной гидравлической системе, взгляните на модели, представленные на рис. 51.17 и 51.18. На рис. 51.17 все U-образные трубки представляют собой жесткие цилиндры постоянного диаметра. Когда обе ветви такой трубки расположены горизонтально (*A*), кровоток зависит только от давления в отрезке, по которому жидкость притекает (P_i), от давления в отрезке, по которому происходит отток жидкости (P_o), от вязкости жидкости и от длины и радиуса трубки, согласно уравнению Пуазейля (см. гл. 47). Когда общая площадь поперечного сечения «ветвей» трубки постоянна, градиент давления будет одинаковым. Следовательно, значение давления в центре трубки (P_m) равно среднему арифметическому давлению в отрезке трубки, по которому происходит приток жидкости, и давлению в отрезке трубки, по которому происходит отток жидкости.

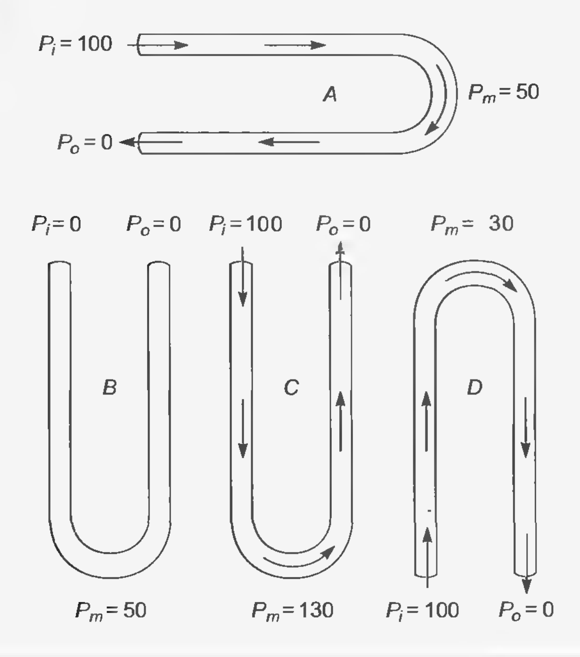


Рис. 51.17. Распределение давления в жестких U-образных трубках одинакового размера. Для заданного значения давления в отрезке трубки, по которому идет приток жидкости (P_i = 100), и давления в отрезке трубки, по которому идет отток жидкости (P_o = 0), давление в центре трубки (P_m) зависит от расположения U-образной трубки, тогда как движение жидкости в трубке не зависит от ее положения

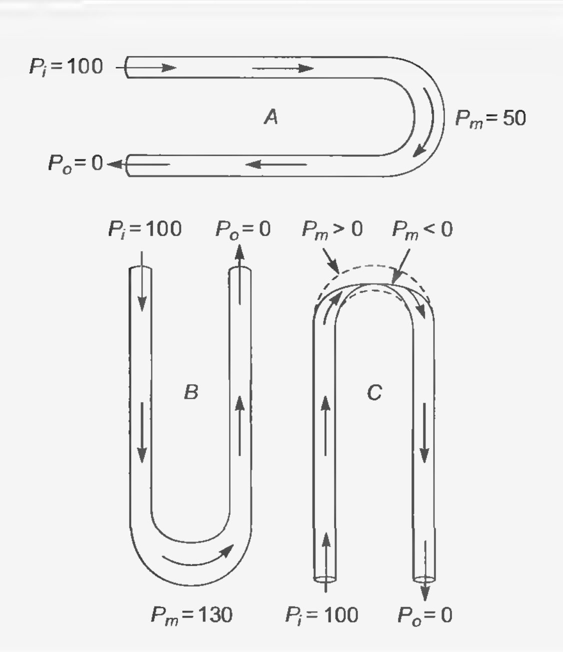


Рис. 51.18. В U-образных трубках с растяжимым сегментом в изогнутой части, даже когда давление в отрезке, по которому происходит приток жидкости (P_i), одинаково у всех трубок, а давление в отрезке, по которому идет отток жидкости (P_o), тоже одинаково у всех трубок, сопротивление движению жидкости и объем жидкости в каждой трубке меняются при изменении ее положения (P_m — давление в средней части каждой трубки)

Однако когда U-образная трубка расположена вертикально (*B* – *D*), надо учитывать и влияние гидростатической силы. У трубки *B* обе ветви находятся под атмосферным давлением и оба конца расположены на одинаковом гидростатическом уровне; следовательно, движения жидкости в ней не происходит. Давление в средней точке трубки (P_m) = ρhg, где ρ — плотность жидкости; *h* — высота U-образной трубки; *g* — ускорение силы тяжести. В данном примере давление в средней точке трубки *B* равно 80 мм рт. ст.

Теперь рассмотрим трубку *C*. Эта трубка расположена так же, как и трубка B, но между двумя ее концами существует разница в давлении 100 мм рт. ст. Движение жидкости здесь точно такое же, как в трубке A, потому что градиент давления, размеры трубки и вязкость жидкости такие же. В обоих концах U-образной трубки величина силы тяжести одинаковая, а направление силы тяжести в разных концах противоположное. Так как движение жидкости здесь такое же, как в *A*, то в средней точке трубки снижение давления должно составлять 50 мм рт. ст. вследствие снижения вязкости жидкости в результате ее движения. Кроме того, сила тяжести вызывает повышение давления в средней точке трубки на 80 мм рт. ст. так же, как в трубке *B*. Давление в средней точке трубки *C* практически будет представлять собой алгебраическую сумму уменьшения вязкости и увеличения гидростатического давления, что в данном примере составляет 130 мм рт. ст.

В примере *D* в такой же U-образной трубке (т.е. как трубка *C*) градиент давления также составляет 100 мм рт. ст., но трубка находится в перевернутом положении («вверх ногами»). Сила тяжести будет направлена так, что давление в средней части будет на 80 мм рт. ст. меньше, чем на концах U-образной трубки. Тем не менее потеря вязкости вызовет падение давления в средней части трубки на 50 мм рт. ст. относительно P_i. Следовательно, когда трубка расположена так, как *D*, давление в средней части U-образной трубки будет –30 мм рт. ст. (т.е. на 30 мм рт. ст. ниже давления окружающей среды). Движение жидкости, конечно же, будет таким же, как в трубках *A* и *C*, по причинам, указанным для трубки *C*.

Как мы видим на рис. 51.17, в системе жестких U-образных трубок влияние силы тяжести не вызывает изменений скорости движения жидкости. Однако опыт показывает, что сила тяжести влияет на работу сердечно-сосудистой системы иногда очень сильно. Причина в том, что сосуды *растяжимы*, а не жестки. Влияние силы тяжести можно объяснить с помощью анализа давления в нескольких U-образных трубках с растяжимыми сегментами (в месте изгиба трубки, см. рис. 51.18). Распределение давления в трубках *A* и *B* будет напоминать распределение давления соответственно в трубках *A* и *C* на рис. 51.17. Так как давление в месте изгиба трубки *B* выше, чем давление у изгиба трубки *A* на рис. 51.18, и так как эта часть трубки растяжима, растяжение трубки *B* в месте изгиба будет больше растяжения этого участка трубки *A*. Величина растяжения будет зависеть от compliance (эластических характеристик) этих сегментов трубок. Так как скорость движения жидкости напрямую зависит от диаметра трубки, то скорость движения жидкости в труб-

ке *B* на рис. 51.18 будет превышать скорость движения жидкости в трубке *A* при заданной разнице давления в разных концах трубок.

Так как расположение U-образной трубки изогнутой частью вниз на практике скорее увеличивает, нежели уменьшает движение жидкости, как тогда объяснить наблюдающиеся нарушения работы сердечно-сосудистой системы при аналогичном изменении положения тела? Причина состоит в том, что сердечно-сосудистая система — замкнутый круг с постоянным объемом жидкости (крови), тогда как U-образная трубка является открытой системой, снабжаемой жидкостью в неограниченном объеме. В более зависимых от гравитации участках сердечно-сосудистой системы венозная часть кровообращения больше подвержена растяжению, чем артериальная, так как compliance венозной системы ($\Delta V/\Delta P$) намного выше, чем артериальной. Такое растяжение вен легко увидеть на тыльной стороне кистей рук, когда руки опущены ниже уровня правого предсердия.

Гемодинамическое влияние такого растяжения вен **(скопления крови в венах)** напоминает эффект от кровопускания такого же объема. Когда взрослый человек встает из положения лежа на спине и принимает расслабленное положение стоя, в сосудах нижних конечностей скапливается от 300 до 800 мл крови. Это скопление крови может привести к уменьшению сердечного выброса примерно на 2 л/мин. Компенсаторные реакции организма при принятии человеком вертикального положения схожи с реакциями при кровопотере. Например, пониженное возбуждение барорецепторов вызывает рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений, усиливает сокращения сердца и вызывает сужение артериол и вен. Барорецепторный рефлекс оказывает большее влияние на сопротивление сосудов, чем на их емкость.

Многие лекарственные средства, применяемые для лечения хронической **гипертонии**, ухудшают способность организма к рефлекторной адаптации при принятии человеком вертикального положения. Космонавты после пребывания в невесомости в течение нескольких дней также теряют способность к такой адаптации и испытывают заметные трудности на первых порах после возвращения на Землю. Когда они, как и другие люди с нарушением рефлекторной адаптации, стоят, их кровяное давление может существенно понизиться. Такая реакция называется **ортостатической гипотензией** и может вызвать головокружение или обморок.

Когда U-образная трубка повернута изогнутой частью вверх (см. рис. 51.18, трубка *C*), эффект будет противоположным тем воздействиям, которые происходят в трубке *B*. Давление в изогнутой части трубки *C* будет –30 мм рт. ст., точно как в трубке *D* на рис. 51.17. Однако вследствие того, что давление окружающей среды будет выше внутреннего, растяжимый сегмент трубки *C* спадется. Движение жидкости тогда прекратится, поэтому исчезнет понижение давления, связанное с вязкостью протекающей жидкости. Когда остановится движение жидкости в U-образной трубке *C*, давление в верхних концах трубки будет на 80 мм рт. ст. ниже, чем внизу (разница гидростатического давления). Следовательно, в левом отрезке (по которому жидкость притекает) давление приблизится к значению 20 мм рт. ст. Как только это давление станет выше давления окружающей среды (0 мм рт. ст.), спавшийся участок трубки откроется и наполнится и начнется движение жидкости. Однако с началом движения жидкости давление в изогнутой части трубки снова упадет ниже внешнего. Таким образом, изогнутый участок трубки будет то спадаться, то наполняться, т.е. будут происходить флуктуации между закрытым и открытым состояниями этого сегмента.

Когда человек поднимает руку, вены кожи кисти и предплечья спадают по причинам, описанным выше. Флуктуаций «спадение — наполнение» здесь не происходит, так как глубоко расположенные вены защищены от коллапса тем, что прикреплены к окружающим тканям и органам. Эта защита позволяет глубоко расположенным венам пропускать кровь, которая в обычных условиях проходила по спавшимся венам наружных покровов. В нашей гидравлической модели подобная защита от коллапса может быть смоделирована путем добавления жесткой трубки (представляющей глубоко расположенные вены) параллельно мягкой трубке (представляющей вены наружных покровов тела) в месте изгиба трубки *C* (см. рис. 51.18). Флуктуации мягкой трубки между спавшимся и открытым состояниями прекратятся, она будет оставаться закрытой. Все движение жидкости будет проходить через жесткий сегмент, как в трубке *D* на рис. 51.17.

Наружные шейные вены обычно частично спадаются, когда здоровый человек стоит. Венозный возврат к сердцу проходит по большому количеству глубоко расположенных шейных вен. Однако когда центральное венозное давление чрезмерно повышено, наружные шейные вены стойко расширяются; они не спадаются, даже когда человек сидит или стоит. Такое расширение вен — важный клинический признак **застойной сердечной недостаточности**.

51.5.2. Мышечная активность и венозные клапаны

Когда лежащий человек встает, но остается в состоянии покоя, давление в венах повышается в зависимых от гравитации участках тела. Давление в венах нижних конечностей постепенно повышается, не достигая значения равновесия в течение почти 1 мин после принятия вертикального положения. Низкая скорость повышения P_v связана с наличием венозных клапанов, которые позволяют крови течь только в одном направлении, к сердцу. Когда человек стоит, клапаны не позволяют крови в венах стекать вниз, к ступням. Таким образом, в вертикальном положении столб крови в венах на многих уровнях поддерживается этими клапа-

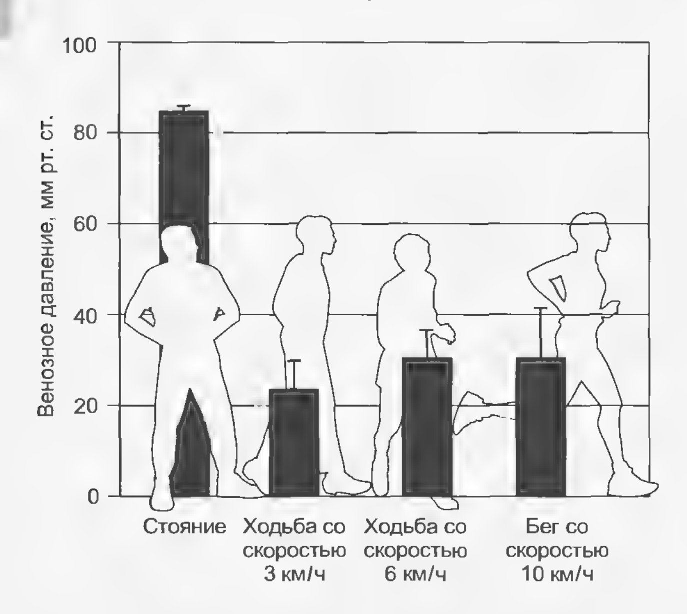


Рис. 51.19. Среднее давление (доверительный интервал ±95 %) в венах нижних конечностей у 18 человек во время спокойного стояния, ходьбы и бега (из Stick C., Jaeger H., Wizleb. E.: *J. Appl. Physiol.* 72:2063, 1992)

нами. Благодаря существованию этих клапанов столб крови, находящейся в венах, можно представить как состоящий из многих несвязанных (разъединенных) сегментов. Кровь продолжает поступать в большие вены из многочисленных венул и маленьких венозных ветвей, и давление продолжает повышаться. Как только давление в одном сегменте превысит давление внутри другого сегмента, расположенного непосредственно над первым, открывается внутривенный клапан. В конечном итоге все они открываются и кровь непрерывно движется, примерно как в отрезках U-образных трубок, через которые происходит отток жидкости (см. рис. 51.17 и 15.18).

Точные измерения показывают, что конечное значение P_v в венах ступней, когда человек спокойно стоит, лишь немного выше давления статического столба крови, исходящего от правого предсердия до ступней. Это означает, что снижение давления при движении крови от вен ступней до правого предсердия очень невелико. Это очень небольшое сопротивление оправдывает рассмотрение всех вен как общий венозный compliance в модели циркуляторной системы, показанной на рис. 51.2.

Когда человек, спокойно стоявший некоторое время, начинает идти, давление в венах нижних конечностей значительно понижается (рис. 51.19). Вследствие переменного сжатия вен, производимого сокращениями ножных мышц, и работы венозных клапанов кровь продвигается по венам к сердцу (см. рис. 52.11). Следовательно, мышечные сокращения вызывают понижение среднего давления в венах нижних конечностей и работают как **вспомогательный насос**. Кроме того, мышечные сокращения препятствуют скоплению крови в венах и снижают гидростатическое давление в капиллярах. В этом аспекте мышечные сокращения уменьшают возможность возникновения отека вследствие скопления жидкости в ступнях во время стояния.

Эта вспомогательная насосная деятельность, осуществляемая сокращениями скелетных мышц, малоэффективна у людей, страдающих **варикозным расширением вен нижних конечностей**. Клапаны внутри пораженных болезнью вен не функционируют должным образом, поэтому когда мышцы ног сокращаются, кровь продвигается как вперед, так и назад. Таким образом, когда человек с варикозным расширением вен стоит или идет, давление в венах щиколоток и ступней у него чрезвычайно высокое. Вызванное этим высокое давление в капиллярах ведет к скоплению жидкости в щиколотках и ступнях и их отеку.

51.5.3. Влияние дыхания на кровообращение

Нормальная периодическая активность дыхательных мышц вызывает ритмические изменения кровотока в полой вене (рис. 51.20). Во время дыхания понижение внутригрудного давления влияет на просвет кровеносных сосудов грудной полости. Понижение центрального венозного давления во время вдоха увеличивает градиент давления между венами, расположенными вне грудной клетки и в грудной полости. Последующее ускорение венозного возврата к правому предсердию показано на рис. 51.20 как увеличение скорости кровотока в верхней полой вене с 5,2 мл/с во время выдоха до 11 мл/с во время вдоха.

Дальнейшее понижение внутригрудного давления, достигнутое сильным вдохом при закрытой голосовой щели **(способ Мюллера)**, не вызывает пропорционального увеличения венозного возврата. Экстраторакальные вены спадают в месте своего входа в грудную полость, когда внутреннее давление в них падает ниже

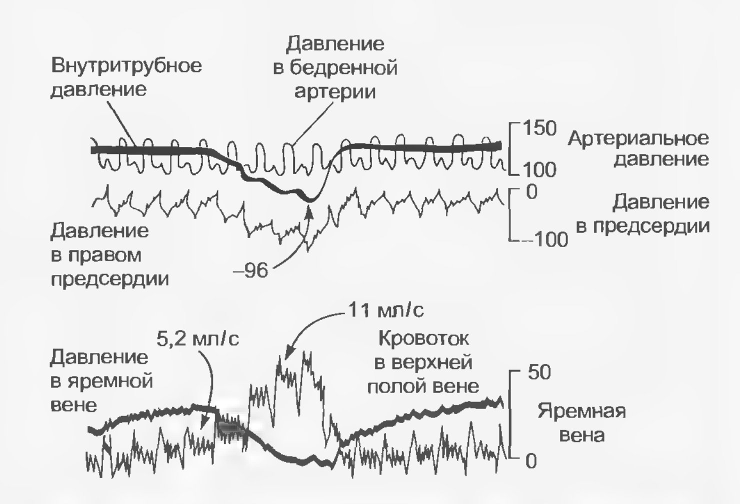


Рис. 51.20. При нормальном вдохе внутригрудное давление, давления в правом предсердии и яремной вене понижаются, а кровоток в верхней полой вене увеличивается (с 5,2 до 11 мл/с). Все значения давления даны в мм вод. ст., кроме давления в бедренной артерии, которое дано в мм рт. ст. (из Brecher G.A.: *Venous return*, New York, 1956, Grune & Stratton)

внешнего. Когда вены спадаются, движение крови в грудную полость моментально прекращается. Остановка кровотока увеличивает давление в сосуде перед спавшимся участком, заставляя спавшиеся сегменты снова открываться. Этот процесс повторяется: участки вен в местах впадения в грудную полость то спадаются, то открываются.

Во время нормального выдоха кровоток в центральных венах замедляется. Однако средняя скорость венозного возврата при нормальном дыхании выше скорости кровотока во время короткого периода **апноэ** (остановки дыхания). Таким образом, очевидно, что нормальный вдох ускоряет венозный возврат сильнее, чем нормальный выдох его замедляет. Частично венозному возврату способствует работа клапанов вен конечностей и шеи. Они препятствуют движению крови в обратном направлении во время выдоха. Таким образом, дыхательные мышцы и венозные клапаны образуют вспомогательный насос для венозного возврата.

Долгий выдох повышает внутригрудное давление и замедляет венозный возврат. Напряжение при закрытой голосовой щели **(в терминах метода Вальсальвы)** регулярно происходит при кашле, дефекации и поднятии тяжестей. Внутригрудное давление более 100 мм рт. ст. было зафиксировано у трубачей, а давление более 400 мм рт. ст. — при пароксизмах кашля. Такие повышения давления непосредственно влияют на просвет внутригрудных артерий. После прекращения кашля артериальное давление может резко упасть вследствие предшествовавшего замедления венозного возврата.

Сильное повышение внутригрудного давления, вызванное кашлем, является вспомогательным насосным механизмом, способствующим продвижению крови, несмотря на одновременную тенденцию к замедлению венозного возврата. У пациентов, подвергающихся определенным диагностическим процедурам, таким как коронарная ангиография или электрофизиологическое тестирование, повышается риск возникновения фибрилляции желудочков. Их учат кашлять ритмично, по команде. При фибрилляции желудочков каждый кашель может вызвать значительное повышение артериального давления, что обеспечивает мозговой кровоток для длительного поддержания сознания.

Кашель в равной степени повышает внутрисосудистое давление в артериях и венах, расположенных в грудной полости. Однако движение крови в тканях вне грудной полости все же происходит, потому что повышенное давление передается экстраторакальным артериям, но не экстраторакальным венам, так как венозные клапаны препятствуют движению крови назад, из вен, расположенных в грудной полости, в экстраторакальные вены.

51.5.4. Искусственное дыхание

В большинстве способов искусственного дыхания (искусственная вентиляция легких «изо рта в рот», применение аппаратов искусственного дыхания) легкие наполняются путем повышения давления внутри трахеи выше атмосферного, а выдох производится пассивно, путем сжатия грудной клетки. Таким образом, наполнение легких сопровождается значительным повышением внутригрудного давления. Кровоток в полой вене резко уменьшается во время фазы наполнения легких при положительном давлении (обозначено прогрессирующим повышением давления внутри трахеи в центральной части рис. 51.21). Когда для облегчения



Рис. 51.21. Во время дыхания при переменном положительном давлении кровоток в верхней полой вене увеличивается примерно на 30 % во время активного расширения легких при отрицательном давлении внутри трахеи (справа) по сравнению с пассивным расширением легких при атмосферном давлении (слева) (с изменениями из Brecher G. A.: *Venous return*, New York, 1956, Grune & Stratton)

выхода воздуха из легких используется отрицательное эндотрахеальное давление (обозначено резким уменьшением давления внутри трахеи в правой половине рис. 51.21), кровоток в полой вене ускоряется сильнее, чем когда воздух пассивно выходит из легких (возле левой границы рис. 51.21).

Резюме

1. В сердечно-сосудистой системе существуют две важные взаимосвязи между сердечным выбросом (Q_h) и центральным венозным давлением (P_v): одна относится к сердцу, другая — к сосудистой системе.

2. В сердце изменения Q_h напрямую зависят от изменений P_v (т.е. преднагрузки) при P_v самых разных значениях. Эта взаимосвязь представлена функциональной кривой сердца и иллюстрирует действие механизма Франка—Старлинга.

3. В сосудистой системе изменения P_v обратны изменениям Q_h. Эта взаимосвязь представлена функциональной кривой сосудистой системы и отражает тот факт, что при увеличении Q_h бóльшая часть общего обьема крови находится в артериях, а меньшая — в венах.

4. Основные механизмы, которые управляют функциональной кривой сердца, — это изменение количества актомиозиновых связей, а также сродства сократительных протеинов к кальцию. Эти механизмы запускаются при изменении наполняющего давления (преднагрузки).

5. Основные факторы, которые определяют функциональную кривую сосудистой системы, — это compliance артериальных и венозных сосудов, периферическое сопротивление сосудов и общий обьем крови.

6. Значения Q_h и P_v при равновесии в системе при определенных условиях определяются координатами точки пересечения функциональной кривой сердца и функциональной кривой сосудистой системы (точкой равновесия).

7. При очень низкой и очень высокой частоте сердечных сокращений сердце не может производить нормальный Q_h. При очень низкой частоте сердечных сокращений увеличение наполнения желудочков во время диастолы не может компенсировать недостаточное количество сердечных сокращений в минуту. При очень высокой большое число сокращений в минуту не может компенсировать недостаток времени для наполнения желудочков.

8. Сила тяжести влияет на Q_h, так как вены обладают высоким compliance, кровь скапливается в венах участков тела, наиболее зависящих от силы тяжести.

9. Дыхание изменяет градиент давления между интраторакальными и экстраторакальными венами. Таким образом, дыхание работает как вспомогательный насос, который может влиять на среднее значение Q_h и вызывать ритмические изменения систолического объема на разных фазах дыхательного цикла.

Вопросы для повторения

1. Преднагрузка желудочков сердца определяет сердечную деятельность или сердечная деятельность определяет преднагрузку?

2. Какое влияние на сердечную деятельность оказывает артериальное давление?

3. Если в левую коронарную артерию ввести изопротеренол с такой скоростью, чтобы инфузия повлияла бы только на сократительную способность миокарда, какое воздействие это оказало бы на сердечный выброс и центральное венозное давление?

4. Если в организм здорового человека было перелито 2 л крови, какое влияние это окажет на сердечный выброс и центральное венозное давление?

5. Если у человека со здоровым миокардом внезапно наступила полная атриовентрикулярная блокада и частота сокращения желудочков сердца снизилась до 35 ударов в минуту, что будет происходить с сердечным выбросом и центральным венозным давлением?

6. Человек пристегнут к ортостатическому столу так, что ему не нужно использовать скелетные мышцы. Если стол наклонить так, что человек окажется в вертикальном положении, что будет происходить с сердечным выбросом, средним артериальным давлением, центральным венозным давлением и давлением в венах стопы?



ГЛАВА

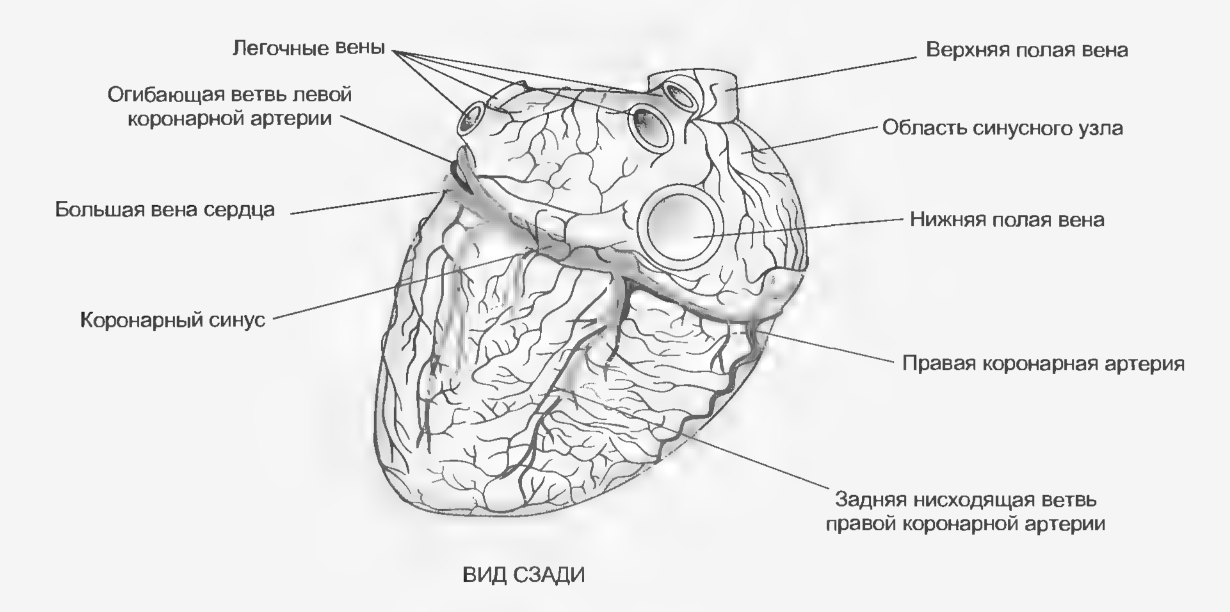
КРОВООБРАЩЕНИЕ В ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНАХ

52.1. КОРОНАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

52.1.1. Функциональная анатомия коронарных сосудов

Правая и левая коронарные артерии отходят от устья аорты за правой и левой створками аортального клапана соответственно. Они полностью обеспечивают кровоснабжение миокарда. Правая коронарная артерия снабжает кровью преимущественно правый желудочек и правое предсердие, левая коронарная артерия, которая разделяется около места отхождения на переднюю нисходящую и огибающую ветви, — преимущественно левый желудочек и левое предсердие. Однако существует перекрытие в кровоснабжении между левой и правой артериями. У 50 % людей правая коронарная артерия доминирует (снабжая кровью бóльшую часть миокарда). Кровоснабжение левой коронарной артерией преобладает у 20 %, и примерно одинаковое количество крови поставляется каждой главной артерией у оставшихся 30 %. Эпикардиальное расположение коронарных артерий и вен иллюстрируется на рис. 52.1.

После прохождения через капиллярное русло бóльшая часть венозной крови возвращается в правое пред-



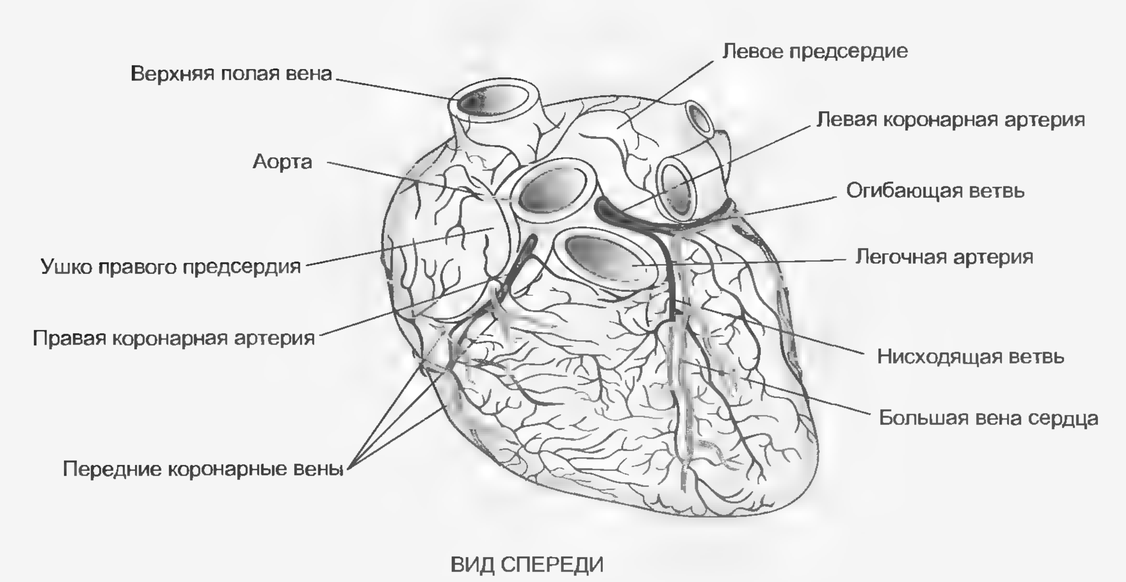


Рис. 52.1. Местоположение и распределение основных коронарных сосудов на передней и задней поверхностях сердца

сердце через коронарный синус, а оставшаяся поступает в правое предсердие по передним коронарным венам. Кроме того, сосудистые соединения непосредственно связывают сосуды миокарда и камеры сердца: это **артериосинусоидальные**, **артериолюминарные сосуды** и **сосуды Тебезия**. Артериосинусоидальные каналы состоят из мелких артерий или артериол, которые морфологически утрачивают свою артериальную структуру по мере того, как проходят сквозь стенки камеры, где разделяются на неравномерные выстланные эндотелием синусы. Эти синусы образуют анастомозы с другими синусами и капиллярами и сообщаются с камерами сердца. Артериолюминарные сосуды представляют собой тонкие артерии или артериолы, открывающиеся непосредственно в предсердия и желудочки. Сосуды Тебезия — это небольшие вены, которые соединяют капиллярное русло непосредственно с камерами сердца и также сообщаются с венами сердца. Анатомические исследования показали, что все мельчайшие сосуды миокарда сообщаются между собой, образуя обширное сплетение субэндокардиальных сосудов. Однако миокард не получает значительного кровоснабжения непосредственно из камер сердца.

52.1.2. Измерение коронарного кровотока

Самый распространенный метод измерения коронарного кровотока у людей называется термодилюцией. Это тот же метод, который обычно используется для измерения минутного сердечного выброса, за исключением того, что индикатор (холодный солевой раствор) инъецируется из наконечника зонда, введенного в коронарный синус через периферическую вену. Температурный датчик (термистр) расположен на катетере в нескольких сантиметрах от его наконечника. Чем больше отток крови из коронарного синуса, тем меньше выражено снижение температуры, произведенное инъекцией холодного солевого раствора. Этот метод не измеряет полный коронарный кровоток, потому что только приблизительно две трети крови, поступающей в коронарные артерии, возвращаются в венозную систему через коронарный синус. Однако почти вся кровь, которая поступает в коронарный синус, приходит из левого желудочка. Следовательно, метод термодилюции обеспечивает хорошую оценку коронарного кровотока этого желудочка.

Величина кровотока в правой и левой коронарных артериях, так же как и кровоток в главных ветвях левой коронарной артерии, может быть измерена с приемлемой точностью введением радиоактивной метки (например, ^{133}Xe) через катетер, введенный в одну из коронарных артерий через периферическую артерию. Непрерывная регистрация скорости выведения (клиренс) изотопа из сосудов миокарда осуществляется с помощью датчика.

В крупных коронарных артериях кровоток можно также измерить **импульсно-доплеровским методом**. Ультразвуковой сигнал излучается кристаллом, расположенным на конце сердечного катетера, введенного через периферическую (например, бедренную) артерию до места отхождения исследуемой коронарной артерии. Звук отражается текущей кровью, и сдвиг его частоты пропорционален скорости кровотока. Кровоток можно рассчитать по измеренной скорости течения крови и площади поперечного сечения коронарной артерии.

Коронарный кровоток можно также оценить с помощью видеоденситометрии, при которой движение частицы радиоактивного вещества, введенного в коронарную артерию, отслеживается быстрой съемкой последовательного ряда рентгенограмм. Также для измерения коронарного кровотока внутрикоронарно вводят микропузырьки и осуществляют контроль за их движениями при помощи эхокардиографии. Чтобы определить общий и регионарный кровотоки миокарда, также используют томосцинтиграфию и магнитно-резонансную томографию.

52.1.3. Факторы, влияющие на коронарный кровоток

Физические факторы

Главный фактор, ответственный за перфузию миокарда, — аортальное давление, которое, конечно же, создается самим сердцем. Изменения в аортальном давлении, как правило, вызывают направленные в ту же сторону изменения коронарного кровотока. Это частично обусловлено изменениями коронарного перфузионного давления. Однако ведущим фактором в регуляции коронарного кровотока является изменение сопротивления артериол, вызванное изменениями метаболической активности миокарда. Когда метаболическая активность сердца увеличивается, то уменьшается коронарное сопротивление; когда метаболизм сердца снижается, то увеличивается коронарное сопротивление.

Если коронарную артерию перфузировать кровью через введенную в нее канюлю из резервуара с регулируемым давлением, то перфузионное давление можно изменять, не меняя аортального давления и деятельности сердца. При этих условиях резкие изменения в перфузионном давлении приводят к таким же изменениям в коронарном кровотоке. Однако поддержание этого давления на новом уровне связано с возвращением кровотока к уровню до вызванных изменений в перфузионном давлении (рис. 52.2). Это явление является примером ауторегуляции кровотока и обсуждается в гл. 50. В нормальных условиях кровяное давление поддерживается в относительно узких пределах рефлекторными механизмами с барорецепторов, так что изменения коронарного кровотока в основном вызываются изменениями диаметра коронарных сосудов сопротивления в ответ на изменение метаболических потребностей сердца.

Кроме создания давления, обеспечивающего движение крови по коронарным сосудам, сердце также влияет на свое кровоснабжение эффектом сдавлива-

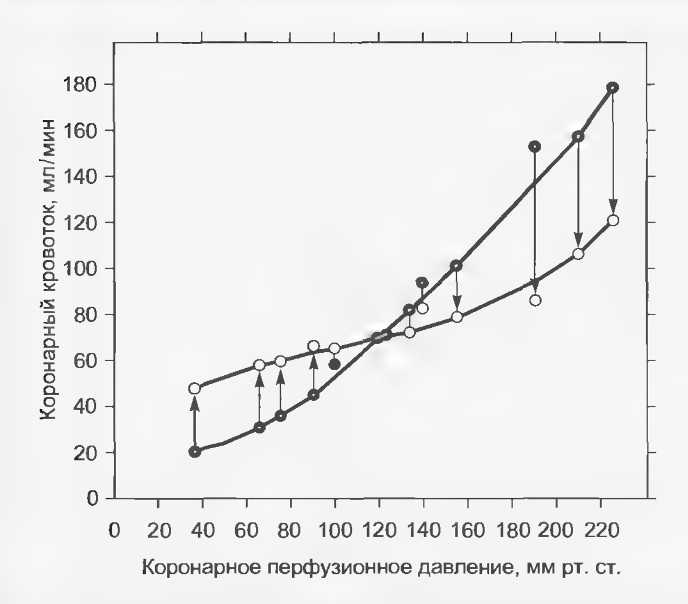


Рис. 52.2. Отношение «давление—поток» в коронарном сосудистом русле. При постоянных аортальном давлении, сердечном выбросе и частоте сердечных сокращений перфузионное давление в коронарной артерии резко повышали или уменьшали от контрольного значения, обозначенного точкой пересечения двух линий. Красные кружки обозначают величины кровотока, которые были получены немедленно после изменения давления перфузии, светлые кружки — стационарные потоки при новых давлениях. Кровоток стремится возвратиться к контрольному значению (ауторегуляция кровотока); это больше всего заметно в диапазоне промежуточных давлений (приблизительно от 60 до 180 мм рт. ст.) (из Berne R.M., Rubio R.: *Coronary circulation*. In *Handbook of physiology*, sect 2. *The cardiovascular system — the heart*, vol. I, Bethesda, Md. 1979, American Physiological Society)

ния сокращающимся миокардом проходящих через него кровеносных сосудов (**внесосудистое сжатие**, или **экстракоронарное сопротивление**). В течение ранней систолы желудочков эта сила настолько велика, что кровоток, измеренный в крупной коронарной артерии, которая снабжает левый желудочек, на короткий промежуток времени меняет свое направление. Максимальный приток крови из левой коронарной артерии происходит в ранней диастоле, когда желудочки расслабились, а внесосудистое сжатие коронарных сосудов фактически отсутствует. Такая структура кровоснабжения видна на кривой фазного коронарного кровотока для левой коронарной артерии (рис. 52.3). После начальной реверсии в ранней систоле кровоток в левой коронарной артерии следует за аортальным давлением до ранней диастолы, где резко повышается, а затем медленно снижается, по мере того как аортальное давление падает в течение оставшегося периода диастолы.

Минимальное внесосудистое сопротивление и отсутствие сокращений левого желудочка во время диастолы могут быть использованы для улучшения перфузии миокарда у пациентов с нарушениями в миокарде и низким кровяным давлением. По методу, названному **контрпульсацией**, надувной баллон вставляется в грудной отдел аорты через бедренную артерию. Баллон раздувается в течение желудочковой диастолы и уменьшается в размерах в процессе систолы. Эта процедура увеличивает коронарный кровоток в течение диастолы, поднимая диастолическое давление в то время, когда коронарное внесосудистое сопротивление самое низкое. Кроме того, она уменьшает энергетические потребности сердца за счет понижения аортального давления (постнагрузки) в течение фазы изгнания крови из желудочка.

Самое большое давление в миокарде левого желудочка в области эндокарда, а самое низкое — у эпикарда. Однако при нормальных условиях этот градиент давления не нарушает эндокардиальный кровоток, потому что больший кровоток к эндокарду в течение диастолы компенсируется большим кровотоком к эпикарду в течение систолы. Действительно, если ввести в коронарные артерии радиоактивные шарики диаметром 10 мкм, их распределение показывает, что при нормальных условиях кровоток в эпикардиальных и эндокардиальных частях левого желудочка приблизительно одинаков. Так как внесосудистое сжатие самое большое в области эндокардиальной поверхности желудочка, то равенство эпикардиального и эндокардиального

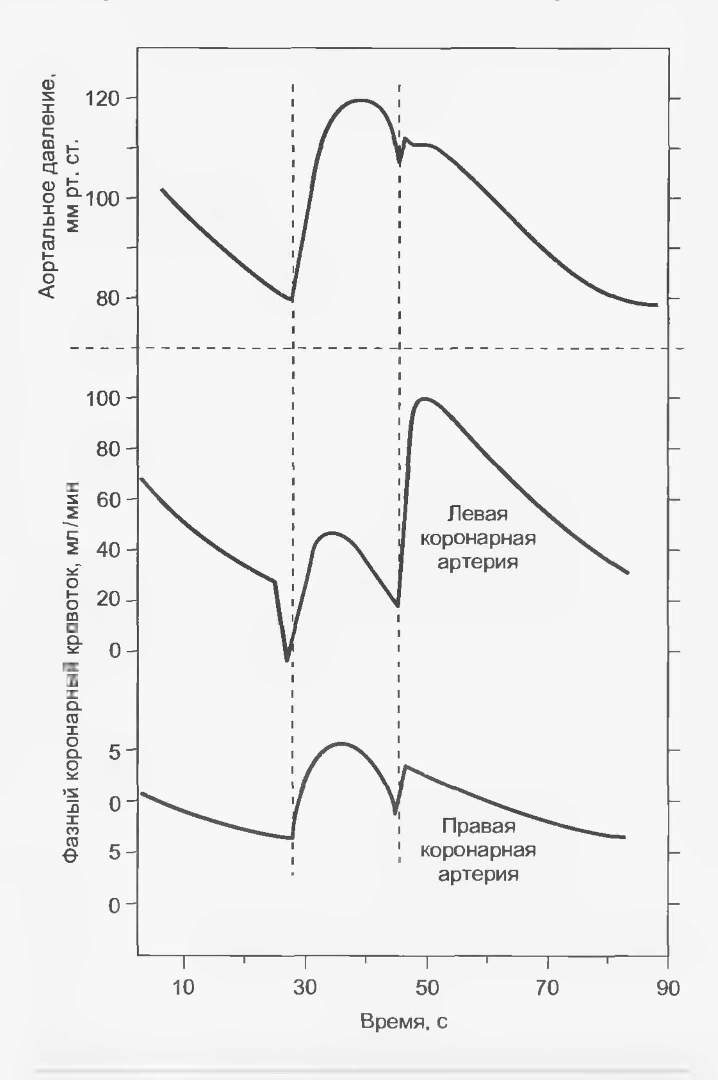


Рис. 52.3. Сравнение фазного коронарного кровотока в левой и правой коронарных артериях

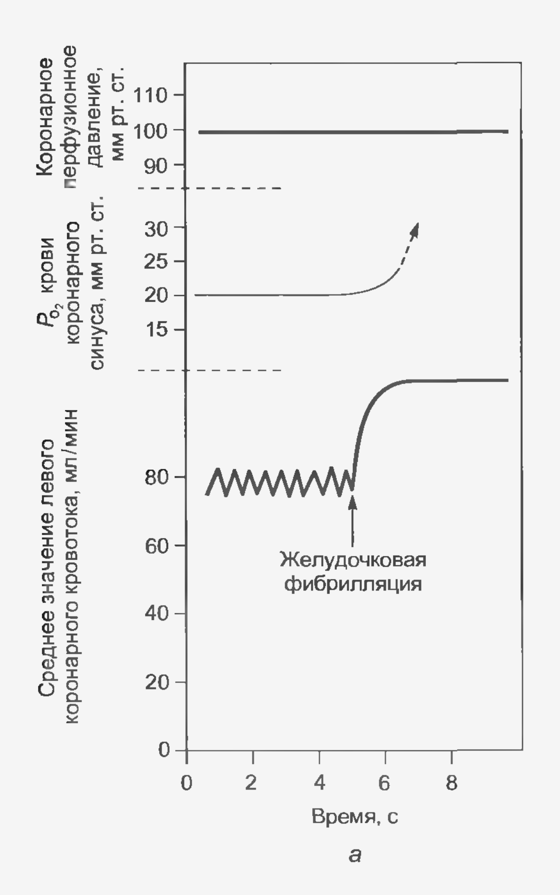
кровотоков объясняется тем, что тонус резистивных сосудов эндокарда меньше, чем тонус эпикардиальных сосудов.

Кровотоки в правой и левой коронарных артериях похожи (см. рис. 52.3). Однако из-за более низкого давления, развиваемого во время систолы тонким правым желудочком, в ранней систоле кровоток не меняет направления. Следовательно, систолический кровоток здесь составляет намного бóльшую долю от общего коронарного кровотока, чем в левой коронарной артерии.

Насколько внесосудистое сжатие ограничивает коронарный приток, можно увидеть, когда сердце внезапно останавливается в диастоле или когда возникает фибрилляция желудочков. На рис. 52.4 показано среднее значение кровотока в левой коронарной артерии, когда сосуд перфузировался кровью из резервуара при постоянном давлении. Желудочковая фибрилляция была вызвана электрическим током (стрелка на рис. 52.4, *а*), после чего сразу произошло значительное увеличение кровотока. Последующее увеличение коронарного сопротивления в течение нескольких минут вызывало снижение кровотока в миокарде ниже уровня, существовавшего перед возникновением фибрилляции желудочков (рис. 52.4, *б* до стимуляции звездчатого ганглия).

При патологических состояниях, когда диастолическое давление в коронарных артериях низкое (например, при тяжелой гипотонии, частичной **окклюзии коронарной артерии** или сильном стенозе устья **аорты**), отношение эндокардиального кровотока к эпикардиальному падает ниже единицы. Это отношение указывает на то, что кровоток в эндокардиальных областях желудочка ослаблен значительно сильнее, чем в эпикардиальных. Перераспределение коронарного кровотока также отражается в увеличении градиента молочной кислоты и концентрации аденозина в миокарде по направлению от эпикарда к эндокарду. По этой причине наиболее значительное повреждение миокарда, наблюдаемое при **ишемической болезни сердца** (например, после коронарной окклюзии), находится на внутренней стенке левого желудочка.

Тахикардия и брадикардия оказывают двойственный эффект на коронарный кровоток. Изменение частоты сердечных сокращений достигается в основном укорачиванием или удлинением диастолы. При тахикардии время пребывания в систоле и, следовательно, период ограниченного притока крови увеличиваются. Однако это механическое снижение среднего коронарного кровотока нивелируется расширением резистив-



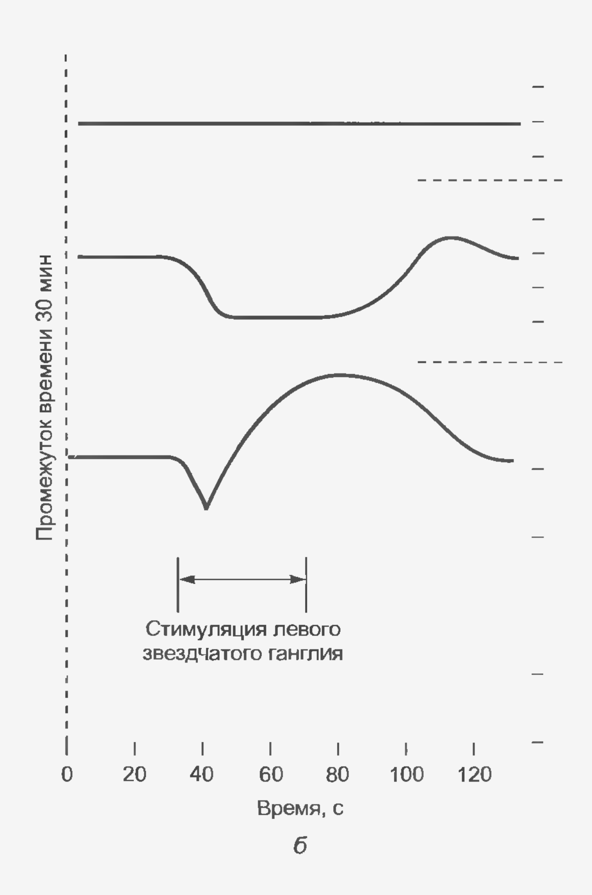


Рис. 52.4 (а) Проявление эффекта ограничения систолой желудочков среднего коронарного кровотока в условиях их фибрилляции во время постоянной перфузии левой коронарной артерии при постоянном давлении. (*б*) Влияние стимуляции симпатического нерва сердца на коронарный кровоток и напряжение O_2 в крови коронарного синуса фибриллирующего сердца в течение перфузии левой коронарной артерии под постоянным давлением (Berne R.M.: неопубликованные наблюдения)

ных коронарных сосудов за счет увеличенной метаболической активности более быстро сокращающегося сердца. При брадикардии наблюдается противоположная ситуация: ограничение коронарного притока меньше (больше время пребывания в диастоле), но также меньше и метаболические потребности миокарда (потребности в кислороде).

Нервные и нейрогуморальные факторы

Стимуляция симпатических нервов сердца вызывает заметное увеличение коронарного кровотока. Однако увеличение кровотока связано с увеличением сердечных сокращений и усиленной систолой. Более сильное сокращение миокарда и тахикардия (и, как следствие, большее время пребывания в систоле) обычно ограничивают коронарный кровоток. Но увеличение метаболической активности миокарда, о чем свидетельствуют изменения скорости и силы сокращения, обычно вызывает расширение коронарных сосудов сопротивления. Увеличение коронарного кровотока, вызванное стимуляцией симпатического нерва сердца, является суммой этих факторов. В перфузируемых сердцах, где механический эффект внесосудистого сжатия устраняется остановкой сердца или желудочковой фибрилляцией, часто наблюдается начальная коронарная вазоконстрикция, после которой наступает вазодилатация, которая обусловлена метаболическим влиянием (рис. 52.4, *б*).

Кроме того, если β-адренергические рецепторы блокированы, чтобы устранить хронотропные эффекты (те. которые воздействуют на частоту сердечных сокращений) и инотропные эффекты (те, которые воздействуют на силу сокращений), то рефлекторная активация симпатических нервов, иннервирующих сердце, увеличиваст коронарное сопротивление. Эти наблюдения указывают на то, что *основное действие волокон симпатического нерва на коронарные сосуды сопротивления — вазоконстрикция*.

Применение α- и β-адренергических агонистов, так же как α- и β-адренергических блокаторов, позволило обнаружить присутствие α-адренергических рецепторов (констрикторов) и β-адренергических рецепторов (дилататоров) на коронарных сосудах. Коронарные резистивные сосуды также участвуют в барорецепторных и хеморецепторных рефлексах, а симпатический сосудосуживающий тонус коронарных артериол может модулироваться такими рефлексами. Однако коронарное сопротивление находится преимущественно под местным, не относящимся к нервной системе контролем.

Стимуляция блуждающих нервов приводит к небольшому расширению коронарных сосудов сопротивления, и активация каротидных и аортальных хеморецепторов через приходящие к сердцу блуждающие нервы может вызвать небольшое снижение коронарного сопротивления. Сильная стимуляция блуждающих нервов не приводит к значительному увеличению коронарного кровотока не из-за нечувствительности коронарных сосудов к ацетилхолину — интракоронарное применение этого вещества вызывает выраженную дилатацию.

Доказано существование рефлексов, возникающих в миокарде и изменяющих сосудистое сопротивление в периферических системных сосудах, включая и коронарные сосуды. Однако экстракардиальные рефлексы с коронарными сосудами сопротивления в качестве эффекторов не обнаружены.

Метаболические факторы

Одна из наиболее поразительных характеристик коронарного кровообращения — тесный параллелизм, связывающий уровень метаболической активности миокарда с величиной коронарного кровотока (рис. 52.5). Эта взаимосвязь также обнаружена у денервированного или полностью изолированного сердца, находящегося как в состоянии ритмического сокращения, так и в состоянии фибрилляции. Желудочки продолжают фибриллировать в течение многих часов, пока коронарные артерии перфузируются артериальной кровью из какого-либо внешнего источника. При появлении желудочковой фибрилляции резко увеличивается коронарный кровоток из-за устранения внесосудистого сжатия (см. рис. 52.4). Потом кровоток постепенно возвращается к уровню (и часто падает ниже), который был до фибрилляции. Увеличение коронарного сопротивления, которое происходит несмотря на устранение внесосудистого сжатия, демонстрирует способность сердца регулировать кровоток соответственно энергетическим потребностям. Фибриллирующее сердце потребляет меньшее количество O_2, чем сердце, перекачивающее кровь, и миокардиальный кровоток соответственно снижается.

Механизм, по которому осуществляется связь между интенсивностью метаболизма сердца и коронарным кровотоком, неизвестен. Однако установлено, что *уменьшение отношения снабжения кислородом к потребности*

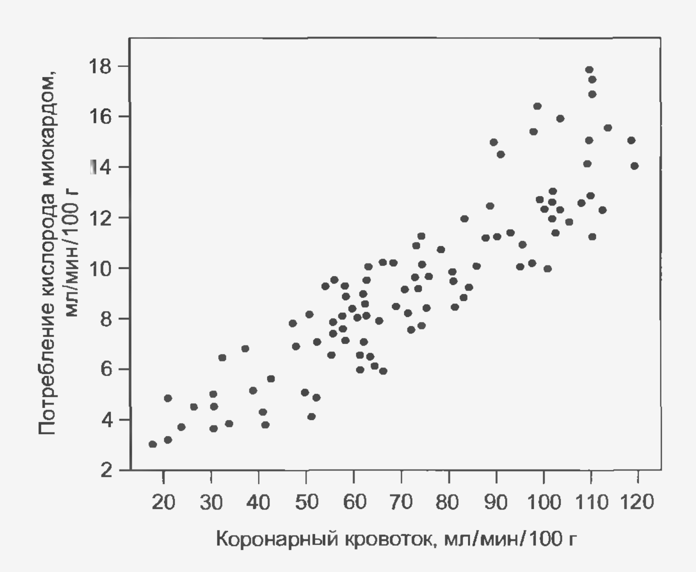


Рис. 52.5. Отношение между потреблением кислорода миокардом и коронарным кровотоком при различных воздействиях, которые повышали или снижали уровень метаболизма миокарда (с изменениями из Berne R.M., Rubio R.: *Coronary circulation*. In *Handbook of physiology*, sect 2, *The cardiovascular system — the heart*, vol. I, Bethesda, Md, 1979, American Physiological Society)



Рис. 52.6. Дисбаланс отношения снабжения кислородом к потребности в нем изменяет коронарный кровоток посредством интенсивного высвобождения сосудорасширяющего метаболита из кардиомиоцитов. Уменьшение этого отношения вызывает увеличение высвобождения вазодилататора, в то время как увеличение производит противоположный эффект

в нем (произведено ли это уменьшением доставки кислорода или увеличением потребности в нем) приводит к высвобождению из миокарда в интерстициальную жидкость сосудорасширяющего вещества, которое снижает тонус коронарных сосудов сопротивления. Из схемы на рис. 52.6 видно, что снижение содержания кислорода в артериальной крови или коронарного кровотока, или все вместе, или же увеличение интенсивности метаболизма уменьшают отношение снабжения к потребности в кислороде. В ответ на уменьшение отношения снабжения к потребности в кислороде высвобождается сосудорасширяющее вещество, например, аденозин. Это вещество расширяет артериолы и таким образом регулирует доставку кислорода в соответствии с потребностью в нем. Уменьшение потребности в кислороде снижает высвобождение вазодилататора и делает возможным усиление базального тонуса.

Многие вещества-метаболиты предлагались в качестве медиаторов вазодилатации, наблюдаемой при усилении работы сердца. Накопление вазоактивных метаболитов может вызывать реактивную гиперемию, потому что продолжительность повышенного коронарного кровотока после снятия окклюзии у пережатого на непродолжительное время сосуда в определенных пределах пропорциональна длительности периода окклюзии. В качестве медиаторов вазодилатации рассматривались CO_2, O_2 (пониженное напряжение O_2), ионы водорода (молочная кислота), ионы калия и аденозин.



Рис. 52.7. Схематическое представление факторов, которые увеличивают (+) или уменьшают (–) коронарное сосудистое сопротивление. Внутрисосудистое давление (артериальное кровяное давление) растягивает стенку сосуда

Из этих веществ аденозин больше всего удовлетворяет критериям физиологического посредника. Согласно гипотезе о роли аденозина уменьшение напряжения O_2 в миокарде в связи с низким коронарным кровотоком, гипоксемией или повышенной метаболической активностью приводит к образованию в миокарде аденозина. Этот нуклеозид проходит через интерстициальную жидкость, достигает коронарных резистивных сосудов и вызывает вазодилатацию, активируя аденозиновый рецептор.

Освобождение калия из миокарда может отвечать приблизительно за половину начального снижения коронарного сопротивления. Однако на увеличение коронарного кровотока, наблюдаемого при длительном усилении метаболической активности миокарда, калий не влияет, потому что его высвобождение из сердечной мышцы временно. Существует мало свидетельств того, что CO_2, водородные ионы или O_2 играют значительную *непосредственную* роль в регуляции коронарного кровотока. Факторы, которые изменяют коронарное сосудистое сопротивление, схематически представлены на рис. 52.7.

52.1.4. Эффекты сниженного коронарного кровотока

Бóльшая часть кислорода извлекается из артериальной крови, поступающей в коронарную артерию, уже при однократном прохождении крови через капилляры миокарда. Таким образом, доставка кислорода к клеткам миокарда **лимитируется объемным кровотоком**: любое значительное уменьшение коронарного кровотока будет сокращать доставку кислорода к миокарду, потому что экстракция кислорода на единицу

объема крови почти максимальна даже тогда, когда кровоток нормальный.

Уменьшение коронарного кровотока, не слишком длительное и сильное, чтобы привести к некрозу в миокарде, может все же вызвать значительную (но временную) дисфункцию сердца. Например, относительно короткий период сильной ишемии, за которым следует восстановление кровоснабжения, может привести к значительной механической дисфункции (которая называется **оглушением миокарда — myocardial stunning**). Сердце в конечном счете полностью восстанавливается от дисфункции.

Патофизиологической основой оглушения миокарда, по-видимому, является сочетание перегрузки кальцием, возникшей во время ишемического периода, с образованием гидроксил- и супероксидсвободных радикалов в начальный период реперфузии. Считается, что эти изменения в свою очередь нарушают чувствительность миофиламентов к кальцию.

Оглушение миокарда может проявляться у пациентов, которые перенесли **острую окклюзию коронарной артерии** (так называемый сердечный приступ). Если своевременно сделана **операция коронарного шунтирования** или баллонная ангиопластика и восстановлен адекватный кровоток к ишемической области, то клетки миокарда в этой области могут со временем полностью восстановиться. Однако в течение многих дней или даже недель сократимость миокарда в пораженной области может быть значительно ниже нормы.

Снижение коронарного кровотока (**ишемия миокарда**) может серьезно нарушать механическую и электрическую деятельности сердца. Уменьшенный коронарный кровоток как последствие заболевания коронарных сосудов (обычно в результате **коронарного атеросклероза**) является одной из самых распространенных причин тяжелого сердечного расстройства. Ишемия может быть глобальной (когда затрагивает весь желудочек) или региональной (когда затрагивает часть желудочка). Нарушение механического сокращения пораженного миокарда происходит не только из-за уменьшенного поступления кислорода и метаболических субстратов, но также из-за накопления потенциально вредных веществ (например, K^+, молочной кислоты, H^+) в тканях миокарда. Если снижение коронарного кровотока в какой-либо области сердца достаточно сильное и продолжительное, то наступает некроз (гибель) клеток миокарда.

Взаимоотношение между коронарным перфузионным давлением, сердечной деятельностью и метаболической активностью миокарда на экспериментальной модели **гибернации миокарда** показано на рис. 52.8. Когда перфузионное давление в изолированном сердце снижалось от 160 до порядка 70 мм рт. ст., внутрижелудочковое давление постепенно уменьшалось. Однако внутриклеточный pH, концентрация неорганического фосфата и выброс молочной кислоты оставались, по существу, неизменными. Эти метаболические параметры существенно изменялись только тогда, когда перфузионное давление снижалось ниже 60 мм рт. ст. Развиваемая сила и метаболизм миокарда быстро приходили в норму, когда восстанавливалось перфузионное давление. Изменения в развиваемом давлении непосредственно коррелировали с транзиторными внутриклеточными Ca^{2+}-токами, регистрируемыми во время каждого желудочкового сокращения. Однако причины уменьшения транзиторного Ca^{2+}-тока при снижении перфузионного давления еще не известны.

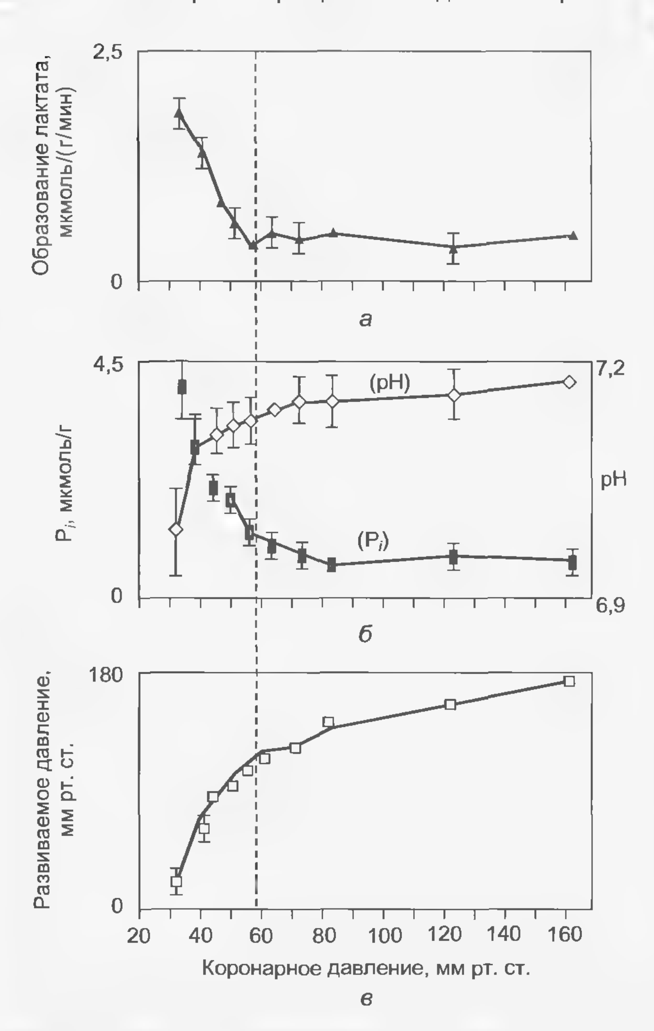


Рис. 52.8. Влияние изменения коронарного перфузионного давления на образование лактата в миокарде (*а*), уровень неорганического фосфата (P_i) и внутриклеточного pH (*б*) и на давление, развиваемое во время сокращения левого желудочка (*в*). Выборка из пяти сердец хорьков (с изменениями из Kitikaze M., Marban E.: *J. Physiol.* (*Lond.*) 414:455, 1989)

Гибернация миокарда, так же как и его оглушение, происходит, главным образом, у пациентов с коронарной болезнью сердца. Уменьшение коронарного кровотока у них стойкое и значительное, ему сопутствует нарушение механической функции сердца. Однако метаболическая активность сердца не отражает степени ишемии; процесс называется гибернацией, потому что подавление метаболизма направлено на

сохранение жизнеспособности тканей сердца. Если коронарный кровоток восстановлен до нормальных значений в результате операции шунтирования или пластической операции на сосудах, то механическая функция нормализуется.

52.1.5. Коронарное коллатеральное кровообращение и вазодилататоры

В норме в сердце человека фактически нет никаких функциональных взаимодействий между сосудами сердца, в то время как у собаки несколько небольших сосудов связывают ветви главных коронарных артерий. Острая окклюзия коронарной артерии или одной из ее ветвей у человека или собаки ведет к ишемическому некрозу и, возможно, фиброзу тех областей миокарда, которые снабжаются пережатым сосудом. Однако если коронарная артерия суживается медленно и поэтапно в течение дней, недель или дольше, то образуются коллатеральные сосуды, которые могут снабжать достаточным количеством крови ишемический миокард, предотвращая некроз или уменьшая его степень. Развитие коллатеральных коронарных сосудов подробно изучали у собак. Клиническая картина коронарного атеросклероза у людей может моделироваться по аналогии с постепенным сужением нормальных коронарных артерий собаки. Коллатеральные сосуды образуются между ветвями нережатых и не нережатых артерий. Они берут начало от уже существующих небольших сосудов, в которых эндотелий и гладкие мышцы претерпевают пролиферативные изменения. Эти изменения, возможно, наступают в ответ на напряжение стенки и выделение ишемической тканью химических веществ.

Многочисленные попытки хирургического вмешательства с целью увеличить развитие коронарных коллатеральных сосудов не привели к успеху. Используемые методы не увеличивают коллатеральное кровообращение свыше того, что производит данная суживающаяся коронарная артерия. Когда коронарные артерии сильно суживаются, как например, при **коронарном атеросклерозе**, или в них происходят изолированные окклюзии, то поврежденный участок можно шунтировать артерией (внутренней грудной артерией) или трансплантатом вены. Во многих случаях узкий участок может быть расширен, если ввести катетер с наконечником в виде баллона в пораженный сосуд через периферическую артерию и раздуть его. Такое растяжение **(ангиопластика)** может приводить к длительному расширению суженной коронарной артерии (рис. 52.9).

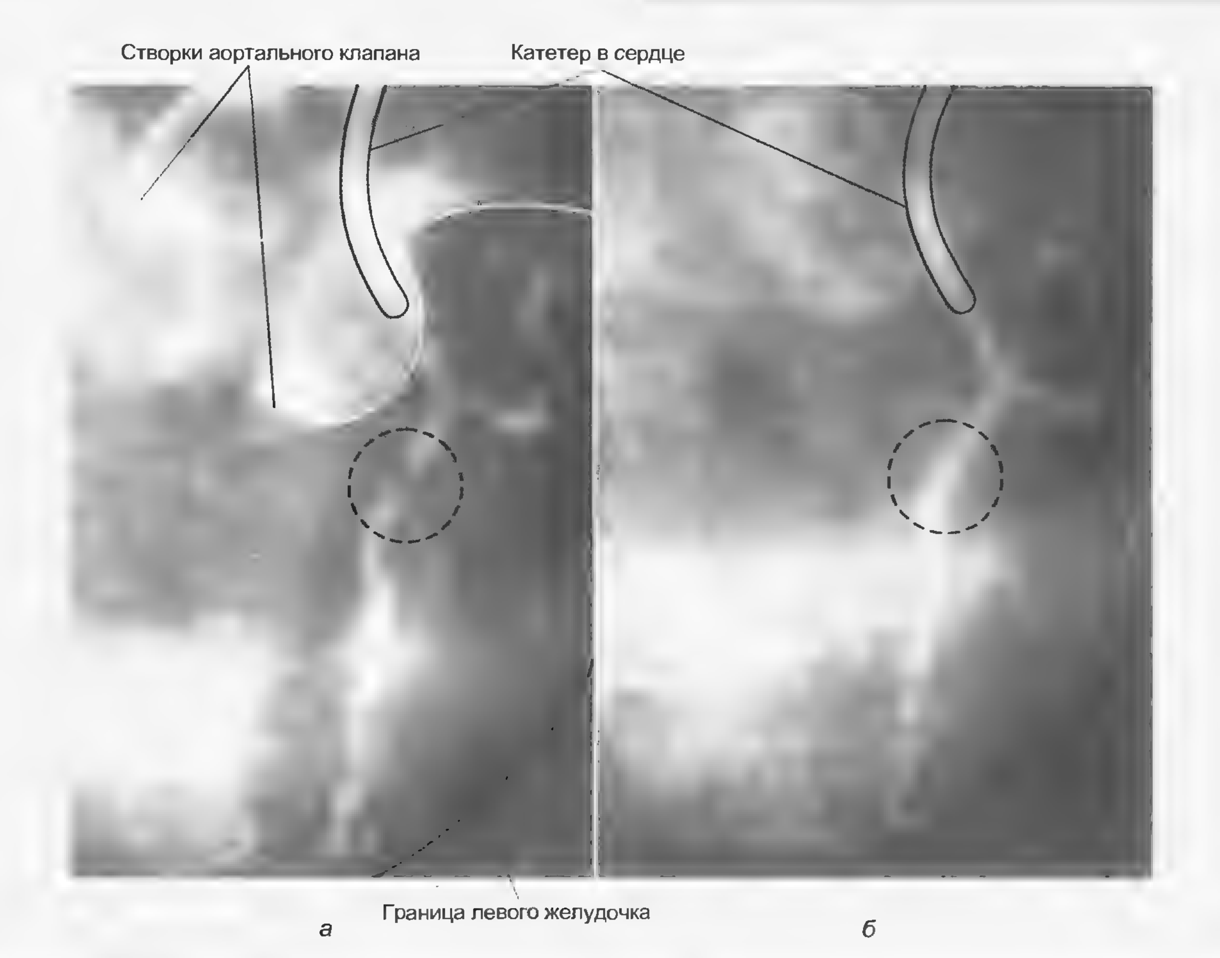


Рис. 52.9 (а) Ангиограмма (рентгеноконтрастное интракоронарное окрашивание) человека с выраженным сужением огибающей ветви левой коронарной артерии (обведена). Отток краски в устье аорты очерчивает две створки аортального клапана. (б) Тот же самый сегмент коронарной артерии после ангиопластики (с любезного разрешения Dr. Eric R. Powers)

Существует множество лекарственных препаратов, которые вызывают коронарную вазодилатацию и используются при лечении пациентов с коронарной болезнью сердца, чтобы снять **стенокардию** — боль в груди, связанную с ишемией миокарда. Многие из них являются органическими нитратами и нитритами. Они не расширяют селективно коронарные сосуды; механизм их действия не установлен. Артериолы, которые должны были бы расшириться в ответ на действие препаратов, несомненно, уже максимально расширены ишемическим воздействием, ответственным за симптомы.

Фактически прием вазодилататора пациентом с выраженным сужением коронарной артерии может полностью расширить нормальные (непораженные) ответвления сосуда, которые параллельны суженному сегменту, и, таким образом, уменьшить напор давления в частично непроходимом сосуде. Снижение давления в суженном сосуде будет в дальнейшем снижать кровоток в ишемическом миокарде и вызывать боль и электрокардиографические изменения, указывающие на повреждение ткани. Этот феномен называется **коронарным обкрадыванием (steal)** и может возникать в ответ на действие сосудорасширяющих препаратов, таких как дипиридамол, блокирующий клеточный захват и метаболизм эндогенного аденозина. Нитриты и нитраты помогают при стенокардии, по крайней мере, частично за счет снижения сердечной деятельности и потребности миокарда в кислороде. Они снижают тонус крупных вен, что уменьшает преднагрузку, и кровяное давление, что уменьшает постнагрузку. Таким образом, чтобы предотвратить коронарное обкрадывание, снижение работы по перемещению объема против давления и потребности в O_2 должно быть больше, чем снижение коронарного кровотока, а поступление O_2 должно соответствовать пониженному коронарному перфузионному давлению. Также нитриты и нитраты расширяют крупные коронарные артерии и коронарные коллатеральные сосуды и, таким образом, увеличивают кровоток в ишемическом миокарде и уменьшают боли в области сердца.

52.1.6. Потребление кислорода при работе сердца

Объем потребляемого сердцем O_2 зависит от величины и вида деятельности, которую оно совершает. В покое потребление кислорода миокардом составляет приблизительно от 8 до 10 мл/мин/100 г сердца. Оно может увеличиваться в несколько раз при физической нагрузке и умеренно снижаться при таких состояниях, как гипотензия и гипотермия. Содержание O_2 в венозной крови сердца обычно достаточно низкое (приблизительно 5 мл/дл), и миокард может получить мало добавочного кислорода за счет его дополнительной экстракции из коронарной крови. Следовательно, увеличенная потребность сердца в O_2 должна удовлетворяться, главным образом, за счет увеличения коронарного кровотока. В экспериментах, в которых останавливают сердечные сокращения, например, добавляя калий, но не прекращают коронарную перфузию, потребление кислорода падает до 2 мл/мин/100 г или ниже, но оно тем не менее в шесть — семь раз больше, чем у покоящейся скелетной мышцы.

Работа левого желудочка за одно сокращение (**систолическая работа**, см. гл. 48) приблизительно равна произведению ударного объема на среднее аортальное давление, против которого кровь изгоняется левым желудочком. При изгнании крови сердцем в состоянии покоя кинетическая составляющая энергии незначительна. Однако при высоких значениях сердечного выброса, например, при физической нагрузке, кинетическая компонента может составлять до 50 % от полной работы сердца. Уменьшение вдвое аортального давления и одновременное увеличение вдвое сердечного выброса, или наоборот, приведет к той же самой величине работы сердца. Однако *потребность в O_2 увеличивается для любой данной величины работы сердца, когда бóльшую часть составляет работа по перемещению объема против давления, а не работа по сообщению крови ускорения.* Увеличение сердечного выброса при постоянном аортальном давлении (работа по сообщению крови ускорения) сопровождается незначительным увеличением в потреблении O_2 левым желудочком, в то время как увеличенное артериальное давление при постоянном сердечном выбросе (работа по перемещению объема против давления) сопровождается большим увеличением в потреблении O_2 миокардом. Таким образом, потребление кислорода миокардом может не слишком хорошо коррелировать с суммарной работой сердца. Величина и продолжительность давления левого желудочка коррелирует с потреблением O_2 левым желудочком.

Работа правого желудочка составляет $^1/_7$ часть работы левого, потому что сопротивление сосудов легких намного меньше, чем системное сосудистое сопротивление.

То, что потребность в энергии при работе по перемещению объема против давления больше, чем при работе по сообщению крови ускорения, имеет существенное значение в клинике, особенно в случае **стеноза устья аорты**. В этом состоянии потребление O_2 левым желудочком увеличено главным образом из-за высокого внутрижелудочкового давления, развиваемого во время систолы. Однако коронарное перфузионное давление и, следовательно, поступление кислорода или нормальное, или сниженное из-за перепада давлений между внутренней и внешней сторонами суженного отверстия пораженного аортального клапана (см. также гл. 47).

52.1.7. Коэффициент полезного действия сердца

Как и у двигателя, коэффициент полезного действия работы сердца может быть рассчитан как отношение совершенной работы к общему количеству затраченной энергии. Если допустить, что среднее потребление O_2

равно 9 мл/мин/100 г для двух желудочков, то сердце массой 300 г потребляет 27 мл O_2/мин, что эквивалентно 130 малым калориям, когда дыхательный коэффициент равен 0,82. Два желудочка вместе совершают приблизительно работу в 8 кг-м в минуту, которая эквивалентна 18,7 малым калориям. Поэтому коэффициент полезного действия сердца составляет примерно 14 %:

$$\frac{18{,}7}{130}100 = 14\ \%. \qquad (52.1)$$

Общий коэффициент полезного действия сердца немного выше (18 %), что обусловлено вычитанием потребления O_2 несокращающимся (асистолическим) сердцем (приблизительно 2 мл/мин/100 г) из его общего количества при вычислении коэффициента полезного действия. Таким образом, очевидно, что коэффициент полезного действия сердца как устройства по перекачиванию крови относительно низкий и сопоставим с коэффициентом полезного действия многих обычных механических устройств. При физической нагрузке он возрастает, потому что среднее кровяное давление практически не меняется, в то время как сердечный выброс и работа значительно увеличиваются без пропорционального увеличения потребления O_2 миокардом. Энергия, расходуемая на метаболизм сердца, которая не вносит вклад в продвижение крови по телу, рассеивается в виде тепла. Энергия протекающей крови также рассеивается в виде тепла в основном при прохождении через артериолы.

52.1.8. Утилизация субстратов

Сердце – универсальная система использования субстратов; в определенных пределах поглощение специфического субстрата прямо пропорционально его артериальной концентрации. На использование определенного субстрата сердцем влияет также присутствие или отсутствие других субстратов. Например, добавление лактата в кровь, которой перфузируется сердце, метаболизирующее глюкозу, ведет к уменьшению поглощения глюкозы, и наоборот. При нормальных концентрациях в крови глюкоза и лактат используются в относительно равных количествах. Напротив, поглощение пирувата очень низкое, как и его артериальная концентрация. Пороговая концентрация глюкозы равна приблизительно 4 мМ. Ниже этого уровня она не поглощается миокардом. Инсулин снижает порог поглощения глюкозы и увеличивает скорость ее поглощения сердцем. Порог утилизации сердцем лактата очень низкий, инсулин не влияет на его поглощение миокардом. При гипоксических состояниях утилизация глюкозы облегчается за счет увеличения скорости транспорта через мембрану клеток миокарда. Однако лактат не может быть метаболизирован сердцем, находящимся в гипоксическом состоянии, и фактически производится сердцем в анаэробных условиях. С производством лактата сердцем, находящимся в гипоксическом состоянии, связано расщепление гликогена в сердце.

Из всего количества потребляемого O_2 только от 35 до 40 % приходится на окисление углеводов. Таким образом, сердце получает главную часть энергии от окисления веществ неуглеводной природы. Главные источники энергии неуглеводной природы, используемые сердцем: этерифицированные и неэтерифицированные жирные кислоты. У различных жирных кислот разные пороги поглощения миокардом, но, как правило, они используются пропорционально их артериальной концентрации. Кетоновые тела, особенно ацетоацетат, хорошо окисляются в сердце и являются основным источником энергии при диабетическом ацидозе. Как и в случае углеводных субстратов, на утилизацию определенных неуглеводов влияет присутствие других субстратов — как неуглеводов, так и углеводов. Поэтому в определенных пределах сердце преимущественно использует доступный субстрат, имеющий наибольшую концентрацию. Вклад окисления аминокислот в расходование энергии миокардом незначителен.

Обычно сердце получает энергию за счет окислительного фосфорилирования, в котором каждый моль глюкозы дает 36 молей АТФ. Однако во время гипоксии преобладает гликолиз, и производится два моля АТФ на каждый моль глюкозы, также уменьшается β-окисление жирных кислот. Если гипоксия продолжается, то резко уменьшается количество клеточного креатинфосфата и в конечном счете АТФ.

При ишемии накапливается (не выводится) молочная кислота и вызывает снижение внутриклеточного pH. Это состояние ингибирует гликолиз, потребление жирных кислот и белковый синтез, что приводит к клеточному повреждению и в конечном счете некрозу клеток миокарда.

52.2. КОЖНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Потребность кожи в кислороде и питательных веществах относительно мала. В отличие от большинства других тканей тела поступление кислорода и питательных веществ не является главным фактором регуляции кожного кровотока. Основная функция кожного кровообращения — поддержание постоянной температуры тела. Поэтому в коже наблюдается широкая флуктуация кровотока в зависимости от того, нужно ли терять или сохранять тепло тела. Механизмы, ответственные за изменения кровотока кожи, главным образом активируются изменениями в температуре окружающей среды и внутренней температуре тела.

52.2.1. Регуляция кровотока кожи

Нервная регуляция

Кожа, по существу, содержит два типа сосудов сопротивления: артериолы и **артериовенозные (AV) анастомозы**. Артериолы сходны с артериолами в других частях тела. AV-анастомозы сбрасывают кровь из артериол в венулы и венозные сплетения; следовательно, они обходят капиллярное русло. Анастомозы распола-

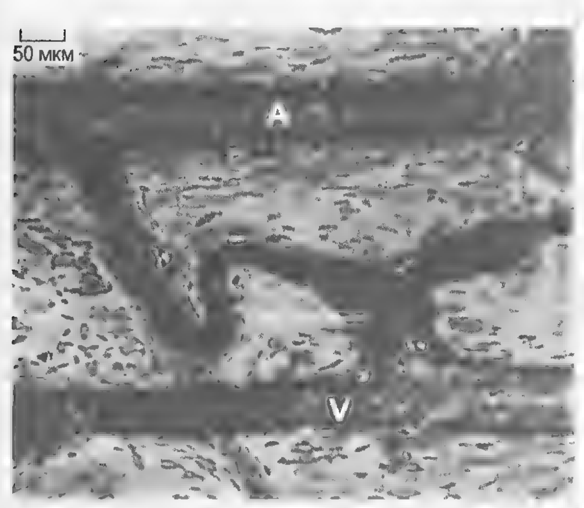
гаются в коже кончиков пальцев, ладоней рук, пальцев ног, подошв стоп, ушей, носа и губ. AV-анастомозы морфологически отличаются от артериол: они или короткие и прямые, или представляют собой длинные свернутые в спираль сосуды с диаметром просвета порядка 20 - 40 мкм и толстыми мышечными стенками, которые иннервируются большим количеством нервных волокон (рис. 52.10). Эти сосуды находятся почти исключительно под контролем симпатической нервной системы и максимально расширяются при их денервации. Наоборот, рефлекторное возбуждение симпатических волокон, идущих к этим сосудам, может приводить к сужению до полной облитерации их просветов. Хотя у AV-анастомозов отсутствует **базальный тонус** (тоническая активность гладких мышц сосудов, независимая от иннервации), они очень чувствительны к действию сосудосуживающих веществ, таких как адреналин и норадреналин. Более того, AV-анастомозы *не* находятся под метаболическим контролем и *не* способны к реактивной гиперемии или ауторегуляции кровотока. *Таким образом, регуляция кровотока по этим анастомозным каналам осуществляется преимущественно нервной системой посредством активации рефлекса с терморецепторов или из высших отделов ЦНС.*

Большинство сосудов сопротивления кожи обладает определенным базальным тонусом и находится под двойным управлением: со стороны симпатической нервной системы и местных регуляторных механизмов, аналогично сосудам сопротивления в других сосудистых руслах. Однако нервная регуляция сосудов кожи имеет более важное значение, чем местная регуляция. Раздражение симпатических нервных волокон, идущих к кровеносным сосудам кожи (артериям, венам и артериолам), вызывает вазоконстрикцию, а перерезка симпатических нервов – вазодилатацию. После хронической денервации кожных кровеносных сосудов уровень тонуса, который существовал ранее, постепенно восстанавливается в течение нескольких недель. Это восстановление тонуса обеспечивается повышением базального тонуса, компенсирующим уровень тонуса, который до этого создавался активностью симпатических нервных волокон. Как было отмечено, адреналин и норадреналин вызывают в сосудах кожи только вазоконстрикцию. Денервация сосудов кожи приводит к повышенной чувствительности к циркулирующим в кровеносной системе катехоламинам **(денервационная гиперчувствительность)**.

Парасимпатические сосудорасширяющие нервные волокна не иннервируют кожные кровеносные сосуды. Однако возбуждение потовых желез, которые иннервируются холинергическими волокнами симпатической нервной системы, вызывает расширение сосудов сопротивления кожи. Пот содержит фермент, действующий на белковый компонент тканевой жидкости, что приводит к образованию **брадикинина**, сильно действующего вазодилататорного полипептида. Брадикинин действует локально, расширяя артериолы, и усиливает кровоток в коже.

Сосуды кожи в некоторых областях тела, в частности, головы, шеи, плеч и верхней части груди, находятся под контролем высших центров мозга. Покраснение в ответ на смущение или гнев и побледнение в ответ на испуг или беспокойство — примеры соответственно центрального торможения и центрального возбуждения симпатических нервных волокон, идущих к областям кожи, где наблюдается эта реакция.

В отличие от AV-анастомозов кожи сосуды сопротивления кожи способны к ауторегуляции кровотока и реактивной гиперемии. Если поступление артериаль-



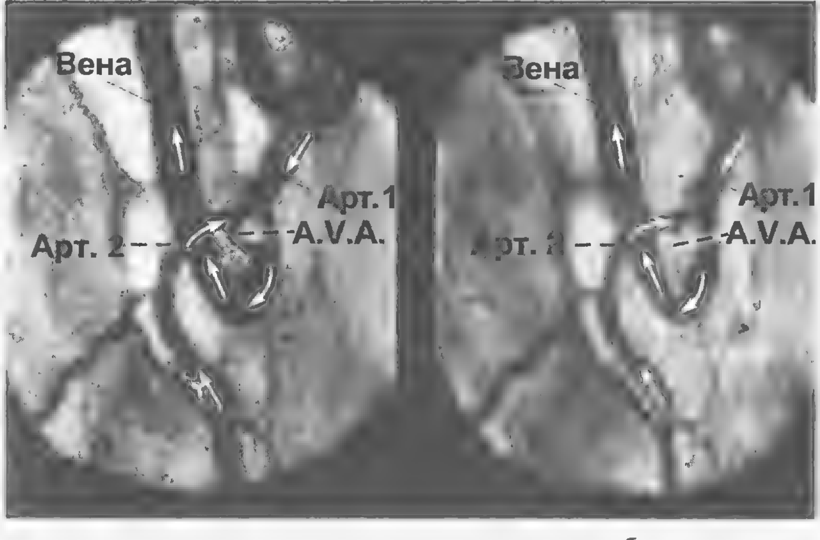


Рис. 52.10. Слева: артериовенозный анастомоз в ухе человека, залитый Берлинским голубым (A — артерия; V — вена; стрелка указывает на AV-анастомоз). Стенки AV-анастомоза в кончиках пальцев более толстые и содержат больше клеток (из Pritchard M. M.L., Daniel P. M.: *J. Anat.* 90:309, 1956). Справа: два кинокадра одного и того же относительно большого артериовенозного анастомоза (A.V.A.) ушной раковины кролика в стабильном состоянии, которое установилось 3,5 мес назад. В кадре *а* A.V.A. расширен; в кадре *б* сужен. На этот день просвет A.V.A. составлял 51 мкм при расширении и 5 мкм в самом узком месте при сужении (из Clark E. R., Clark E. L.: *Am. J. Anat.* 54:229, 1934)

ной крови к конечности остановлено на короткое время раздутой манжетой от прибора для измерения кровяного давления, то после того, как из манжеты выпустили воздух, кожа становится ярко-красной ниже уровня сосудистой окклюзии. Этот усиленный кровоток в коже (реактивная гиперемия) также проявляется в виде расширения поверхностных вен в покрасневшей конечности. Ауторегуляцию кровотока в коже лучше всего объясняет миогенный механизм.

Пальцы рук (и иногда ног) у некоторых людей очень чувствительны к холоду. При охлаждении артерии и артериолы, идущие к передним конечностям, суживаются, вызывая ишемию пальцев рук, которая характеризуется побледнением кожи, покалыванием, потерей чувствительности и болью. Побледнение сопровождается цианозом и позже краснотой по мере того, как спадает артериальный спазм. Это состояние называется **ангиоспазмом**, причина его неизвестна, чаще всего он встречается у молодых женщин.

Роль температуры окружающей среды и температуры тела в регуляции кровотока кожи

Основная функция кожи заключается в поддержании постоянства внутренней среды и защите тела от неблагоприятных воздействий. Температура окружающей (внешней) среды — один из наиболее важных внешних изменяющихся факторов, которому организм должен противостоять. Таким образом, на сосудистую сеть кожи в основном влияет именно температура окружающей среды. Охлаждение вызывает генерализованную вазоконстрикцию сосудов кожи, которая наиболее выражена в верхних и нижних конечностях. Этот ответ в основном опосредован нервной системой. Задержка притока крови к руке манжетой от прибора для измерения давления и погружение этой руки в холодную воду приводят к вазоконстрикции в коже других конечностей, находящихся при комнатной температуре. Когда кровообращение в охлажденной руке не нарушено, то рефлекторная вазоконстрикция вызывается частично охлажденной кровью, которая возвращается в общий круг кровообращения. Эта кровь стимулирует центр терморегуляции в переднем гипоталамусе. Прямое холодовое воздействие на эту область мозга приводит к вазоконстрикции сосудов кожи.

Сосуды кожи охлажденной руки также непосредственно отвечают на холодовое воздействие. Умеренное или сильное охлаждение (0—15 °C) в течение коротких периодов времени приводит к сужению сосудов сопротивления и емкостных сосудов, включая AV-анастомозы. Однако длительное сильное охлаждение вызывает вторичный сосудорасширяющий ответ. Быстрая вазоконстрикция и сильная боль возникают при погружении руки в воду с температурой около 0 °C, но вскоре сосуды кожи расширяются, и опущенная в воду область руки краснеет и боль уменьшается. При продолжительном погружении руки периоды сужения и расширения чередуются, но температура кожи редко падает настолько, насколько падает при первой вазоконстрикции. Длительное сильное охлаждение, конечно, повреждает ткань. Розовые лица людей, работающих или играющих на холоде, являются примером холодовой вазодилатации. Однако кровоток кожи лица может быть сильно сниженным, несмотря на румяный вид. Красный цвет медленно текущей крови в большой степени вызван уменьшенным поглощением кислорода холодной кожей и вызванным холодом сдвигом влево кривой диссоциации оксигемоглобина.

Прямое воздействие тепла на кожу приводит не только к местной вазодилатации сосудов сопротивления, емкостных сосудов и AV-анастомозов, но также вызывает рефлекторную дилатацию в других частях тела. Местный эффект не зависит от иннервации сосудов, в то время как рефлекторная вазодилатация является комбинацией воздействия возвращенной в общий круг кровообращения согретой крови на передний гипоталамус и стимуляции рецепторов в обогреваемой области.

Близкое расположение большинства артерий и вен способствует возникновению значительного теплообмена (**противотока**). Холодная кровь, которая течет по венам от охлажденной руки к сердцу, забирает тепло от расположенных рядом артерий; это согревает венозную кровь и охлаждает артериальную. Естественно, что теплообмен идет в противоположном направлении, когда конечность нагревается. Таким образом, улучшается сохранение тепла при охлаждении конечностей, а его прирост минимизируется во время нагревания.

52.2.2. Связь цвета кожи с объемом крови кожи, оксигемоглобином и кровотоком

Цвет кожи в значительной степени обусловлен пигментом. Однако только у очень темной кожи степень бледности или румянца зависит главным образом от количества в ней крови. При малом количестве крови в венозном сплетении кожа кажется бледной, в то время как в диапазоне от умеренного до большого она приобретает цвет. Этот цвет может быть красным, синим или иметь промежуточный оттенок в зависимости от степени оксигенации крови в подкожных сосудах. Например, комбинация вазоконстрикции и сниженного гемоглобина может приводить к пепельно-серому цвету кожи. Комбинация венозного застоя и сниженного гемоглобина часто придает коже темно-фиолетовый оттенок.

Цвет кожи дает мало информации относительно скорости кровотока в коже. При быстром кровотоке кожа может быть бледной, когда AV-анастомозы открыты, а при медленном кровотоке — красной, если конечность охлаждена.

52.3. КРОВООБРАЩЕНИЕ В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ

Скорость кровотока в скелетной мышце варьируется в зависимости от сократительной активности ткани и типа мышцы. Кровоток и капиллярная плотность в

красной мышце (медленно сокращающейся с высокими окислительными свойствами) больше, чем в белой (быстро сокращающейся с низкими окислительными свойствами). В покоящейся мышце прекапиллярные артериолы периодически асинхронно сокращаются и расслабляются. Таким образом, бóльшая часть капиллярного русла не перфузируется. Следовательно, полный кровоток через покоящуюся скелетную мышцу низок (от 1,4 до 4,5 мл/мин/100 г). При физической нагрузке сосуды сопротивления расслабляются, и кровоток может увеличиваться в 15—20 раз по сравнению с состоянием покоя в зависимости от степени физической нагрузки.

52.3.1. Регуляция кровотока в скелетной мышце

Кровообращение в мышце регулируется нервными и местными факторами. Как и во всех тканях, физические факторы, такие как артериальное давление, давление ткани и вязкость крови, влияют на кровоток. Однако во время физической нагрузки большую роль играет другой физический фактор — эффект сдавливания сосудов активной скелетной мышцей. При периодических сокращениях приток крови ограничен, а венозный отток увеличен во время каждого непродолжительного сокращения (рис. 52.11). Венозные клапаны предотвращают обратный ток крови в венах между сокращениями и, таким образом, помогают ее продвижению вперед. При сильных продолжительных сокращениях, например при физической нагрузке, сосудистое русло может быть сжато до такой степени, при которой кровоток фактически временно останавливается.

Когда клапаны поверхностных вен ноги ослаблены, что может происходить при беременности, тромбофлебите или ожирении, вены становятся расширенными и извилистыми. Такие **варикозные вены** можно удалить хирургическим путем, лечить введением склерозирующих растворов или использовать для лечения эластичные чулки.

Нервная регуляция

Хотя у сосудов сопротивления мышцы высокий уровень базального тонуса, они также обладают тонусом, связанным с непрерывной низкочастотной активностью в симпатических сосудосуживающих нервных волокнах. Фоновая частота импульсации в симпатичес-

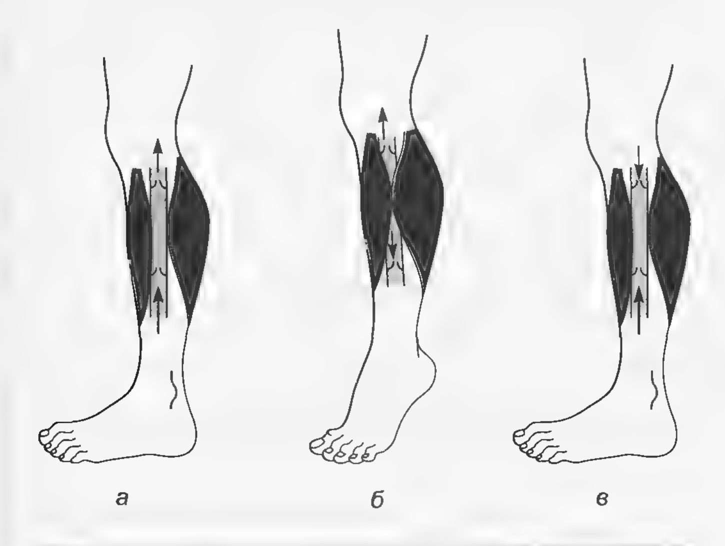


Рис. 52.11. Работа «мышечного насоса» по возврату венозной крови из ног. (*а*) При неподвижном стоянии венозные клапаны открыты и кровь течет вверх к сердцу в силу давления, производимого сердцем и передаваемого через капилляры к венам из артериальной части сосудистой системы. (*б*) Сокращение мышцы сжимает вену так, что увеличенное давление в ней продвигает кровь по направлению к грудной клетке через верхний клапан и закрывает нижний клапан в несжатом сегменте вены чуть ниже области мышечного сжатия. (*в*) Сразу после расслабления мышцы давление в венозном сегменте, который был до этого сжат, падает, и изменение направления градиента давления приводит к закрытию верхнего клапана. Клапан ниже сегмента, который был до этого сжат, открывается, потому что давление ниже клапана превышает давление выше него. Сегмент вены тогда заполняется кровью, идущей от стопы. Поскольку кровь продолжает поступать от стопы, то давление в сегменте, который был до этого сжат, повышается. Когда оно превысит давление выше верхнего клапана, то этот клапан открывается и создается непрерывный поток, как это показано на *а*

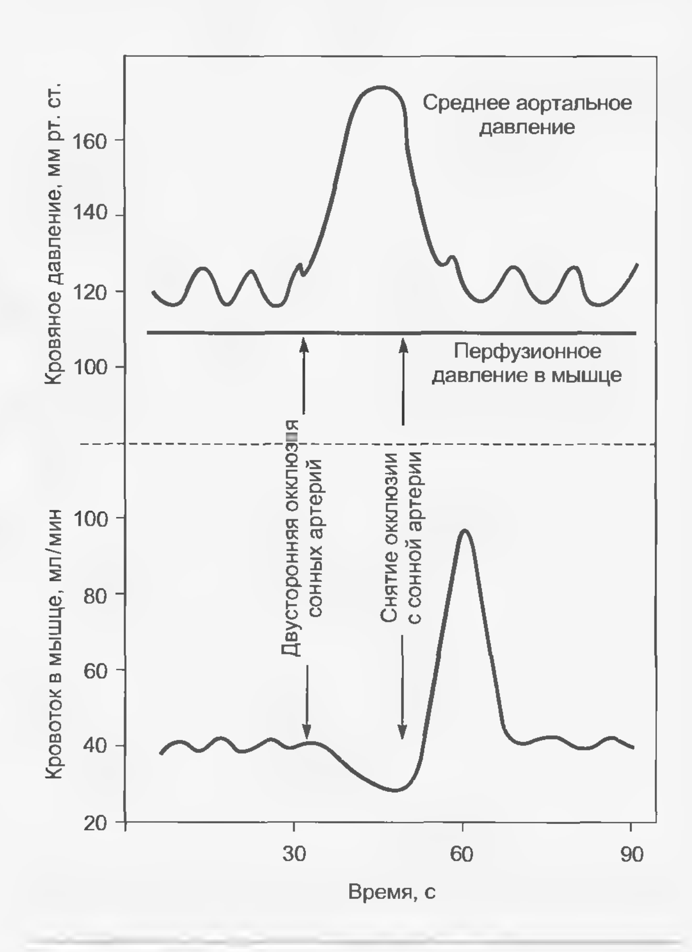


Рис. 52.12. Доказательство участия сосудистого русла мышцы в реакциях вазоконстрикции и вазодилатации, опосредованных барорецепторами каротидного синуса после окклюзии и снятия окклюзии с общей сонной артерии. В этом препарате только седалищный и бедренный нервы осуществляли прямое сообщение между мышцами задней конечности и остальной частью тела собаки. Мышца перфузировалась кровью при постоянном давлении, которое было полностью независимо от артериального давления животного (с изменениями из Jones R.D., Berne R.M.: *Am. J. Physiol.* 204:461, 1963)

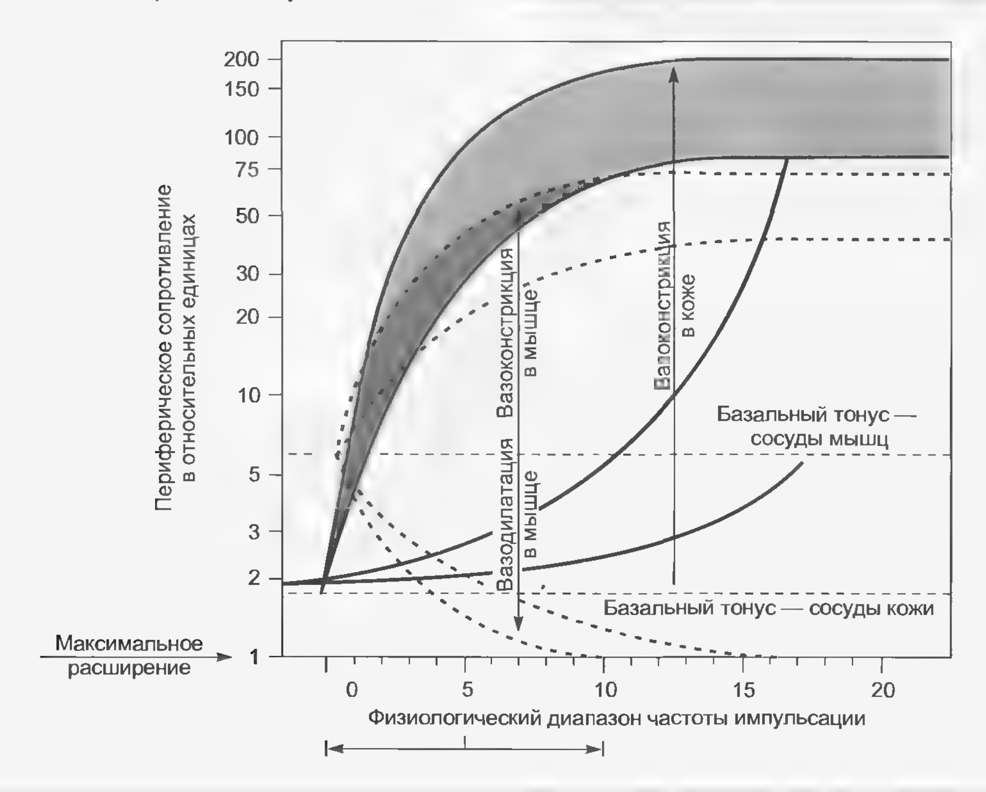


Рис. 52.13 Базальный тонус и диапазон ответа сосудов сопротивления в мышце (пунктирные линии) и коже (затененная область) на стимуляцию и перерезку симпатических нервов. Периферическое сопротивление представлено в логарифмической шкале (с изменениями из Celander O., Folkow B.: *Acta. Physiol. Scand.* 29:241, 1953)

ких сосудосуживающих волокнах весьма низка (приблизительно от одного до двух импульсов в секунду), а максимальная вазоконстрикция наблюдается при частотах всего 8 – 10 в секунду.

Вазоконстрикция, вызванная раздражением симпатического нерва, происходит за счет высвобождения норадреналина из окончаний нервных волокон. Его введение в артерию скелетной мышцы вызывает только вазоконстрикцию, в то время как малые дозы адреналина — вазодилатацию, а большие дозы — вазоконстрикцию.

На тоническую активность симпатических нервов оказывают сильное влияние рефлексы с барорецепторов. Увеличение давления в каротидном синусе приводит к расширению сосудистого русла мышцы, а уменьшение вызывает вазоконстрикцию (рис. 52.12). При высоком симпатическом сосудосуживающем тонусе, как в эксперименте, показанном на рис. 52.12, уменьшение кровотока, связанное с окклюзией общих сонных артерий, незначительное, а увеличение после снятия окклюзии большое. Вазодилатация, вызванная раздражением барорецепторов, обусловлена торможением симпатической сосудосуживающей активности.

Сосуды сопротивления мышцы вносят существенный вклад в поддержание кровяного давления, потому что скелетные мышцы составляют бóльшую часть массы тела и, следовательно, сосудистая сеть мышц является самым большим сосудистым руслом. Поэтому участие ее сосудов сопротивления в сосудистых рефлексах имеет важное значение в поддержании постоянства артериального кровяного давления.

Сравнение сосудосуживающих и сосудорасширяющих влияний симпатических нервов на кровеносные сосуды мышцы и кожи показано на рис. 52.13. Обратите внимание на более низкий базальный тонус, больший сосудосуживающий ответ сосудов кожи и на отсутствие активной вазодилатации в коже.

Местные механизмы регуляции

У активной мышцы кровоток регулируется метаболическими факторами (см. гл. 50). В покоящейся мышце преобладают влияния нервной системы и тонус, обусловленный нервными влияниями, накладывается на базальный тонус, имеющий не нейрогенную природу (см. рис. 52.13). Перерезка симпатических нервов, идущих к сосудам мышц, устраняет нервную составляющую сосудистого тонуса и демаскирует собственный базальный тонус кровеносных сосудов. *Нервные и местные механизмы регуляции кровотока противостоят друг другу, но во время мышечного сокращения преобладает местный сосудорасширяющий механизм.* Однако во время физической нагрузки сильное возбуждение симпатического нерва несколько снижает вазодилатацию, вызванную локальным высвобождением метаболитов.

52.4. КРОВООБРАЩЕНИЕ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Кровь поступает в головной мозг через внутренние сонные и позвоночные артерии. Позвоночные артерии соединяются, образуя базилярную артерию, которая

вместе с ветвями внутренних сонных артерий образует **виллизиев круг**.

Уникальная особенность кровообращения в головном мозге заключается в том, что оно происходит внутри ригидной конструкции — черепа. Так как внутричерепное содержимое несжимаемо, то любое увеличение артериального притока крови, например, при расширении артериол, должно происходить совместно с соизмеримым увеличением венозного оттока. Объемы крови и экстраваскулярной жидкости в большинстве тканей могут значительно изменяться. В мозге, однако, объемы крови и экстраваскулярной жидкости относительно постоянны, изменение любого из них должно сопровождаться противоположным изменением другого. В отличие от большинства других органов скорость общего мозгового кровотока поддерживается в относительно узких пределах, у людей она составляет в среднем 55 мл/мин/100 г мозга.

52.4.1. Измерение мозгового кровотока

Общий мозговой кровоток у людей можно измерить при помощи закиси азота (N_2O) методом, который основан на законе Фика. Человек вдыхает газообразную смесь, состоящую из 15 % N_2O, 21 % O_2 и 64 % N_2 в течение 10 мин; этого времени достаточно, чтобы концентрация N_2O достигла равновесия между мозговой тканью и покидающей мозг кровью. Одновременно в начале подачи N_2O берут пробы артериальной крови (которую можно брать из любой артерии) и смешанной венозной крови мозга (взятой из внутренней яремной вены). По этим пробам мозговой кровоток может быть рассчитан по уравнению Фика:

$$\text{CBF} = \frac{q_{N_2O}t_2 - q_{N_2O}t_1}{\int_{t_1}^{t_2}\left([N_2O]_a - [N_2O]_v\right)dt},$$

где CBF — мозговой кровоток (celebral blood flow); $q_{N_2O}t_1$ — содержание в мозге N_2O в момент времени t_1; $q_{N_2O}t_2$ — содержание в мозге N_2O в момент времени t_2; $[N_2O]_a$ — концентрация N_2O в артериальной крови мозга; $[N_2O]_v$ — концентрация N_2O в венозной крови мозга.

Разработка многоканальных сцинциляционных датчиков, встроенных в шлем, плотно прилегающий к черепу, сделало возможным измерение регионального кровотока (кровотока в коре больших полушарий) у животных и людей. Чтобы измерить региональный кровоток в мозге с использованием этой технологии, инертный радиоактивный газ (например ^{133}Xe) вводится во внутреннюю сонную артерию. По скорости его вымывания из мозга можно определить региональный мозговой кровоток. Радиоактивный газ можно также ввести путем ингаляции, но это требует применения более сложных аналитических методов для того, чтобы идентифицировать и исключить немозговой кровоток и различать кровоток в коре (сером веществе) и кровоток в глубоко расположенной ткани мозга (белом веществе).

52.4.2. Регуляция мозгового кровотока

Из всех тканей тела мозг наименее устойчив к действию ишемии. Прекращение мозгового кровотока даже на 5 с приводит к потере сознания, а ишемия, длящаяся несколько минут, приводит к необратимому повреждению ткани. К счастью, регуляция мозгового кровообращения находится в основном под непосредственным контролем мозга. Местные регуляторные механизмы и собственные рефлексы поддерживают его кровообращение на относительно постоянном уровне при возможном неблагоприятном внешнем влиянии таких факторов, как активность симпатических вазомоторных нервов, циркуляция в кровеносной системе гуморальных вазоактивных веществ и изменения давления крови. При определенных условиях мозг также регулирует свой кровоток, вызывая изменения системного кровяного давления.

Нервная регуляция

Сосуды мозга иннервируются шейными симпатическими нервами, которые сопровождают внутренние сонные и позвоночные артерии в полость черепа. О значимости нервной регуляции мозгового кровообращения в настоящее время ведутся дискуссии. Считается, что симпатический контроль сосудов мозга слабее, чем в других сосудистых руслах, и что степень сокращения гладких мышц его сосудов зависит главным образом от местных метаболических факторов. Неизвестно, подходят ли симпатические сосудорасширяющие нервы к сосудам мозга, однако же сосуды получают парасимпатическую иннервацию от лицевого нерва. Стимуляция этих волокон приводит лишь к слабой вазодилатации.

Повышение внутричерепного давления, например при опухоли мозга, приводит к увеличению системного кровяного давления. Эта реакция называется **феноменом Кушинга** и, очевидно, вызвана ишемическим возбуждением вазомоторных областей в продолговатом мозге. **Феномен Кушинга** способствует тому, чтобы мозговой кровоток не прекращался при таких состояниях, как, например, растущая внутричерепная опухоль.

Местная регуляция

В целом общий мозговой кровоток имеет постоянную величину. Однако региональный кровоток коры связан с региональной нервной активностью. Например, движение одной руки приводит к увеличенному кровотоку только в области представительства руки в контралатеральной сенсомоторной и премоторной зонах коры головного мозга. Речь, чтение и поступление других стимулов в кору головного мозга также связано с увеличенным кровотоком в соответствующих областях контралатеральной коры (рис. 52.14). Поглощение глюкозы также соответствует региональной нейрональной активности в коре. Например, при засветке сетчатки усиливается поглощение ^{14}C-2-дезоксиглюкозы в зрительной зоне коры головного мозга.

Сосуды мозга очень чувствительны к напряжению углекислого газа. Увеличение в артериальной крови напряжения CO_2 ($P_{a_{CO_2}}$) вызывает существенную вазоди-

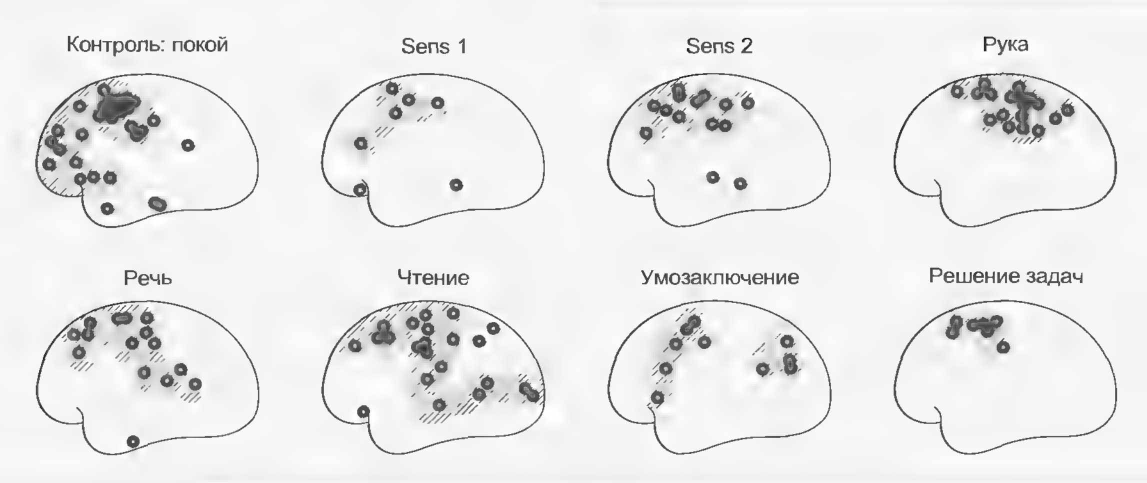


Рис. 52.14 Влияние различных стимулов на региональный кровоток в контралатеральной коре головного мозга человека (Sens 1 — электростимуляция руки малой интенсивности; Sens 2 — электростимуляция руки высокой интенсивности (боль)) (с изменениями из Ingvar D.H.: *Brain Res.* 107:181, 1976)

латацию в мозге, ингаляция 7 % CO_2 увеличивает вдвое мозговой кровоток. Наоборот, уменьшение $P_{a_{CO_2}}$, которое можно вызвать гипервентиляцией, уменьшает мозговой кровоток. Углекислый газ вызывает эти изменения, сдвигая периваскулярный pH (и, вероятно, внутриклеточный pH гладкой мышцы сосуда), который в свою очередь изменяет артериальное сопротивление. Было показано, что если независимо менять P_{CO_2} и концентрацию бикарбоната, то диаметр сосуда, питающего мягкую мозговую оболочку (и, по-видимому, кровоток), и pH связаны обратно пропорционально независимо от уровня P_{CO_2}.

Углекислый газ может диффундировать к гладкой мышце сосуда из ткани мозга или полости сосуда, в то время как водородные ионы из крови не могут попасть в гладкие мышцы артериол из-за **гематоэнцефалического барьера**. Следовательно, сосуды мозга расширяются, когда увеличивается концентрация водородных ионов в цереброспинальной жидкости, а в ответ на увеличение концентрации водородных ионов в артериальной крови их расширение минимально.

Концентрация K^+ также влияет на мозговой кровоток. Такие воздействия, как гипоксия, электростимуляция мозга, судорожные припадки, быстро вызывают увеличение мозгового кровотока, которое связано с увеличением периваскулярной концентрации K^+. Увеличения концентрации K^+ близки к тем, которые вызывают расширение пиальных артериол, когда K^+ локально апплицируется на эти сосуды. Однако повышенная концентрация K^+ не сохраняется на протяжении всего периода стимуляции. Следовательно, только начальное увеличение мозгового кровотока может быть связано с высвобождением K^+.

Аденозин является еще одним фактором, который воздействует на мозговой кровоток. Его уровень в мозге увеличивается в ответ на ишемию, гипоксемию, гипотензию, гипокапнию, электростимуляцию мозга и спровоцированные судорожные припадки. При местном применении аденозин является сильнодействующим дилататором пиальных артериол. Фактически, любое вмешательство, которое снижает поступление O_2 в мозг или увеличивает потребность в нем мозга, сразу же (в течение 5 с) приводит к образованию аденозина в мозговой ткани. В отличие от pH или K^+ концентрация аденозина в мозге увеличивается, начиная с момента стимуляции, и остается повышенной в течение всего периода кислородного дисбаланса. Аденозин, высвобождаемый в цереброспинальную жидкость во время состояний, связанных с неадекватным кислородным снабжением мозга, включается в состав адениновых нуклеотидов ткани мозга.

Эти местные факторы — pH, K^+ и аденозин — могут действовать совместно, подстраивая мозговой кровоток к метаболической активности мозга.

Мозговое кровообращение способно к реактивной гиперемии и отличной ауторегуляции в диапазоне давлений порядка 60 – 160 мм рт. ст. Среднее артериальное давление ниже 60 мм рт. ст. приводит к снижению мозгового кровотока и обмороку, в то время как больше 160 может приводить к повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера и отеку мозга. Ауторегуляция мозгового кровотока устраняется гиперкапнией или любым другим сильнодействующим вазодилататором. Ни один из кандидатов на метаболическую регуляцию мозгового кровотока не отвечает за это явление. Следовательно, ауторегуляция мозгового кровотока, вероятно, связана с миогенным механизмом, хотя это до сих пор экспериментально не доказано.

52.5. КРОВООБРАЩЕНИЕ КИШЕЧНИКА

52.5.1. Анатомия

Желудочно-кишечный тракт снабжается чревной, верхней брыжеечной и нижней брыжеечной артериями. Верхняя брыжеечная артерия — самая большая из всех ветвей аорты и несет более 10 % сердечного выброса. Мелкие брыжеечные артерии образуют обширную со-



Рис. 52.15. Расположение мелких кровеносных сосудов в стенке кишечника крысы

судистую сеть в подслизистом слое желудочно-кишечного тракта (рис. 52.15). Их ветви проникают в слои продольных и кольцевых мышц тракта и дают начало артериолам третьего и четвертого порядка. Некоторые артериолы третьего порядка в подслизистой оболочке становятся основными артериолами, снабжающими кровью концы ворсинок.

Направление кровотока в капиллярах и венулах ворсинки противоположно направлению кровотока в основной артериоле (рис. 52.16). Такое устройство представляет собой **систему противоточного обмена**. Эффективный противоточный обмен также позволяет O_2 диффундировать из артериол к венулам. При низких скоростях кровотока значительная часть O_2 крови может переходить из артериол в венулы около основания ворсинок. Таким образом, поступление кислорода к клеткам слизистой оболочки на конце ворсинки снижается. Когда кишечный кровоток очень



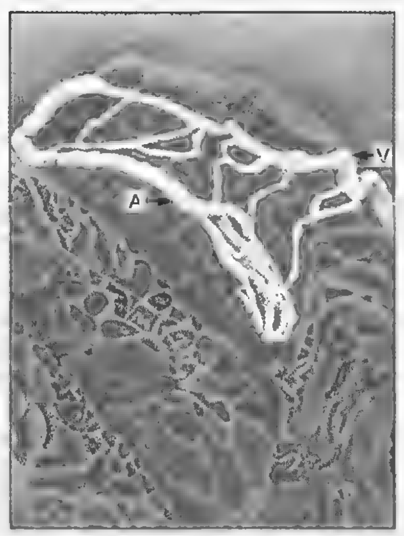


Рис. 52.16. Микрофотография кишечных ворсинок у кролика, полученная на сканирующем электронном микроскопе (слева) и коррозионный слепок микроциркуляции в ворсинке (справа) (А — артериола; V — венула) (из Gannon B.J., Gore R.W., Rogers P.A.W.: *Biomed. Res.* 2(suppl):235, 1981)

низок, происходит чрезмерное шунтирование O_2, что может вызвать обширный некроз кишечных ворсинок.

52.5.2. Нервная регуляция

Нервная регуляция брыжеечного кровообращения почти исключительно осуществляется симпатическим отделом нервной системы. При увеличении симпатической активности суживаются брыжеечные артериолы и емкостные сосуды. Эти ответы опосредуются α-адренергическими рецепторами, которые преобладают в системе брыжеечного кровообращения; однако существуют также и β-адренергические рецепторы. Введение агониста β-рецептора, например изопротеренола, вызывает вазодилатацию.

При агрессивном поведении или в ответ на искусственную стимуляцию гипоталамической области, связанную с оборонительным поведением, в брыжеечном сосудистом русле происходит выраженная вазоконстрикция. Она перераспределяет кровоток, ограничивая его во временно менее важных участках кишечного кровообращения и увеличивая в более важных органах, таких как скелетные мышцы, сердце и мозг.

52.5.3. Ауторегуляция

Ауторегуляция кровотока в системе кровообращения кишечника не так хорошо развита, как в некоторых других сосудистых руслах, например в мозге и почке. Основной механизм, ответственный за ауторегуляцию, метаболический, хотя, возможно, что принимает участие также и миогенный механизм (см. гл. 50). Концентрация аденозина в брыжеечной венозной крови увеличивается в четыре раза после кратковременной артериальной окклюзии. Она также повышается во время усиленной метаболической активности в слизистой оболочке кишечника, например, во время всасывания продуктов переваривания пищи. Аденозин является сильным сосудорасширяющим средством в брыжеечном сосудистом русле и, возможно, основным метаболическим медиатором ауторегуляции. Однако калий и изменение осмотического давления могут также вносить свой вклад в ауторегуляцию.

Потребление O_2 в тонком кишечнике регулируется более строго, чем кровоток. В одной из серий экспериментов поглощение O_2 в тонком кишечнике оставалось постоянным, когда артериальное перфузионное давление изменялось между 30 и 125 мм рт. ст.

52.5.4. Функциональная гиперемия

Прием пищи увеличивает кишечный кровоток. Секреция некоторых желудочно-кишечных гормонов вносит вклад в эту гиперемию. Гастрин и холецистокинин увеличивают кишечный кровоток, а прием пищи вызывает их секрецию. Всасывание продуктов пищеварительного гидролиза также воздействует на кишечный кровоток. Непереваренная пища не оказывает вазоактивного влияния, в то время как отдельные продукты переваривания являются сильнодействующими вазодилататорами. Среди различных компонентов химуса основными медиаторами брыжеечной гиперемии служат глюкоза и жирные кислоты.

52.6. КРОВООБРАЩЕНИЕ В ПЕЧЕНИ

52.6.1. Анатомия

В норме печеночный кровоток составляет приблизительно 25 % от сердечного выброса. *Кровь к печени поступает из двух источников: воротной вены и печеночной артерии.* Обычно воротная вена дает приблизительно $^3/_4$ кровотока. Так как кровь, поступающая из нее, уже прошла через желудочно-кишечное капиллярное русло и стала венозной, то бóльшая часть O_2 была уже экстрагирована. Печеночная артерия доставляет остальную $^1/_4$ часть, в полной степени насыщенную O_2. В результате *приблизительно $^3/_4$ O_2, используемого печенью, поступает из крови печеночной артерии.*

Мелкие ветви воротной вены и печеночной артерии дают начало терминальным воротным венулам и печеночным артериолам (рис. 52.17). Эти терминальные со-

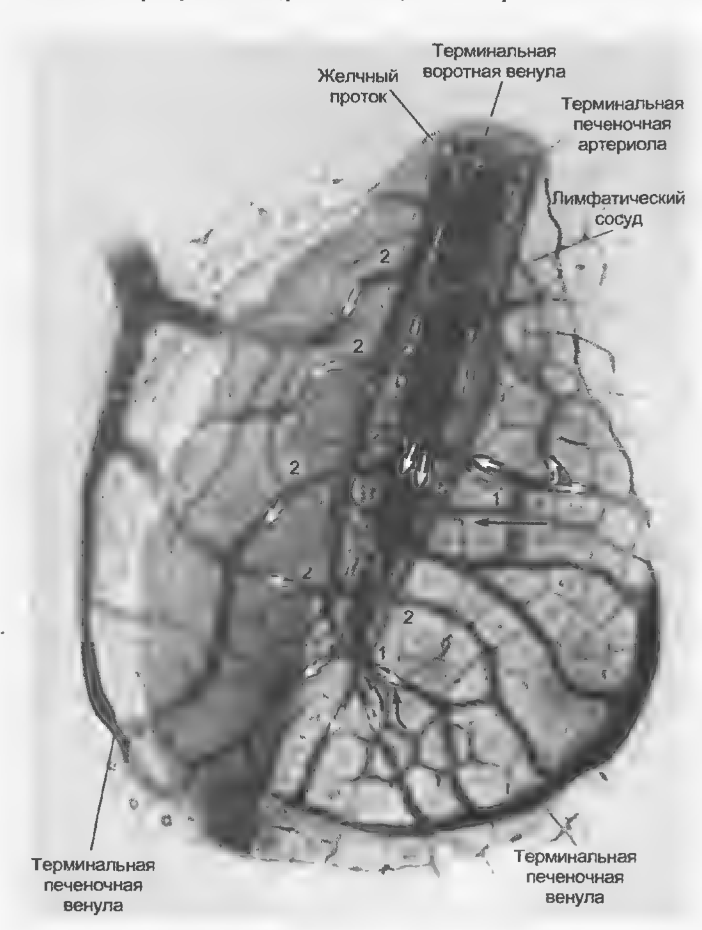


Рис. 52.17. Микроциркуляция в ацинусе печени. Кровь попадает из печеночных артериол или непосредственно (1), или через перибилиарное сплетение (2) в синусоиды, которые идут от терминальной воротной венулы к терминальным печеночным артериолам (из Rappaport S. M.: *Microvasc. Res.* 6:212, 1973)

суды входят по центру печеночного ацинуса (функциональная единица печени). Кровь течет из терминальных сосудов в синусоиды, которые составляют капиллярную сеть печени. Синусоиды расходятся лучами к периферии ацинуса, где соединяются с терминальными печеночными венулами. От этих терминальных венул кровь течет в постепенно увеличивающиеся ветви печеночных вен, которые являются притоками нижней полой вены.

52.6.2. Гемодинамика

Среднее давление крови в воротной вене составляет около 10 мм рт. ст., а среднее давление крови в печеночной артерии – приблизительно 90 мм. рт. ст. Сопротивление сосудов перед синусоидами печени значительно больше, чем сосудов, расположенных ниже по потоку. Поэтому давление в синусоидах лишь на 2 или 3 мм рт. ст. больше, чем в печеночных и нижней полой венах. Отношение пресинусоидального сопротивления к постсинусоидальному сопротивлению в печени намного больше, чем отношение прекапиллярного сопротивления к посткапиллярному почти во всех сосудистых руслах. Следовательно, воздействие лекарственных препаратов и другие воздействия, которые изменяют пресинусоидальное сопротивление, обычно слабо влияют на давление в синусоидах. Такие изменения пресинусоидального сопротивления оказывают незначительное влияние на обмен жидкости через синусоидальную стенку. Однако *изменение венозного давления в печени (и в центральных венах) передается почти полностью к синусоидам печени и сильно воздействует на транссинусоидальный обмен жидкости.*

52.6.3. Регуляция кровотока

Потоки крови в системах воротной вены и печеночной артерии изменяются противоположным образом. Если кровоток уменьшается в одной системе, то увеличивается в другой. Но увеличение кровотока в одной системе обычно полностью не компенсирует уменьшение кровотока в другой. Система воротной вены не способна к ауторегуляции. Когда венозное давление и кровоток в воротной вене повышаются, то сопротивление остается таким же или уменьшается. Но система печеночной артерии способна к ауторегуляции; возможно, что в этой регуляции участвует аденозин.

Когда центральное венозное давление повышено, например, при **застойной сердечной недостаточности**, большое количество воды плазмы поступает из печени в брюшную полость. Такое накопление жидкости в брюшной полости называется **асцитом**. Обширный фиброз печени (как и различные типы **цирроза печени**) ведет к выраженному увеличению сопротивления сосудов печени, которое существенно повышает давление в системе воротной вены. Получающееся в результате увеличение капиллярного гидростатического давления в системе висцерального кровообращения также приводит к обширной транссудации жидкости в брюшную полость. Более того, давление может в значительной степени повышаться в других венах, которые имеют анастомозы с воротной веной. Например, могут значительно увеличиваться вены пищевода, образуя **варикозные расширения**. Если варикозы разрываются, это ведет к серьезному, часто фатальному, внутреннему кровотечению. Для того чтобы предотвратить серьезные проблемы, связанные с повышенным венозным давлением в воротной вене при циррозе печени, зачастую хирургическим путем создают анастомоз (**портокавальный анастомоз**) между воротной и нижней полой венами, чтобы снизить венозное давление в воротной вене.

Обычно потребление O_2 в печени удерживается на одном уровне, потому что экстракция кислорода из крови печени очень эффективна.

Скорость поступления O_2 к печени варьирует; печень компенсирует это соответствующим изменением доли кислорода, экстрагируемого из крови. Этой экстракции способствует расстояние между пресинусоидальными сосудами в центре ацинуса и постсинусоидальными сосудами на его периферии (см. рис. 52.17). Значительное расстояние между этими типами сосудов предотвращает противоточный обмен O_2 в противоположность противоточному обмену, который происходит в кишечной ворсинке (см. рис. 52.16).

Воздействие симпатических нервов приводит к сужению пресинусоидальных сосудов сопротивления в системах воротной вены и печеночной артерии. Влияние нервной системы на емкостные сосуды тем не менее более важно. Печень содержит приблизительно 15 % от общего объема крови тела. При соответствующих состояниях, например, в ответ на кровоизлияние, приблизительно половина объема крови печени может быть быстро изгнана сжатием емкостных сосудов (см. также гл. 53). Следовательно, *печень представляет собой важный резервуар крови у людей.* У некоторых других видов, например собак, наиболее важный резервуар крови – селезенка.

52.7. КРОВООБРАЩЕНИЕ У ПЛОДА

52.7.1. Внутриутробный период

Кровообращение плода до рождения отличается от кровообращения младенца в постнатальном периоде. Наиболее важное различие заключается в том, что легкие плода функционально неактивны и его снабжение O_2 и питательными веществами полностью зависит от плаценты. Насыщенная кислородом кровь плода от плаценты проходит через пупочную вену к печени. Приблизительно половина потока крови из плаценты проходит через печень, а оставшаяся часть обходит ее и достигает нижней полой вены через **венозный проток** (рис. 52.18). В нижней полой вене кровь венозного протока объединяется с кровью, возвращающейся из нижней части туловища и конечностей, а к объединенному потоку в свою очередь присоединяется кровь от печени из печеночных вен.

Потоки крови обычно сохраняют свою индивидуальность в нижней полой вене и разделяются на два потока неравной величины краем межпредсердной перегородки (**разделительным гребнем**). Самый большой поток, который содержит главным образом кровь из пупочной вены, отводится от нижней полой вены к левому предсердию через **овальное отверстие** (см. рис. 52.18). Другой поток поступает в правое предсердие, где объединяется с кровью, возвращающейся от верхних частей тела через верхнюю полую вену, и кровью из миокарда.

В отличие от правого и левого желудочков взрослых, перекачивающих кровь раздельно, желудочки у плода работают, по существу, совместно. Так как сосудистое сопротивление легких плода большое, только десятая часть выброса крови из правого желудочка проходит через легкие. Оставшаяся часть идет от легочной артерии через артериальный проток к аорте в месте, расположенном дистальнее начала артерий головы и верхних конечностей. Кровь течет от легочной артерии к аорте, потому что сосудистое сопротивление легких большое, а артериальный проток имеет такой же большой диаметр, как и нисходящая аорта.

Большое количество крови, проходящей через овальное отверстие в левое предсердие, объединяется с кровью, возвращающейся от легких, и изгоняется левым желудочком в аорту. Бóльшая часть крови из восходящей аорты идет к голове, верхней части грудной клетки и рукам, оставшаяся часть объединяется с кровью от боталлова протока и снабжает остальную часть тела. Количество крови, изгоняемое левым желудочком, равно приблизительно половине количества, изгоняемого правым желудочком. Бóльшая часть крови, которая идет вниз по нисходящей аорте, приходит из боталлова протока и правого желудочка и течет по двум пупочным артериям к плаценте.

На рис. 52.18 показано насыщение крови O_2 в различных участках кровеносной системы плода. Кровь плода, покидающая плаценту, насыщена на 80 %, а насыщение крови, проходящей через овальное отверстие, уменьшается до 67 %. Это снижение насыщения O_2 вызвано смешиванием с ненасыщенной кислородом кровью, возвращающейся от нижней части тела и печени. Добавление ненасыщенной крови от легких снижает насыщение O_2 крови левого желудочка до 62 %, т. е. уровня насыщения крови, приходящей в голову и верхние конечности.

Кровь в правом желудочке, которая является смесью ненасыщенной крови из верхней полой вены, коронарной венозной крови и крови из нижней полой вены, только на 52 % насыщена O_2. Когда ее бóльшая

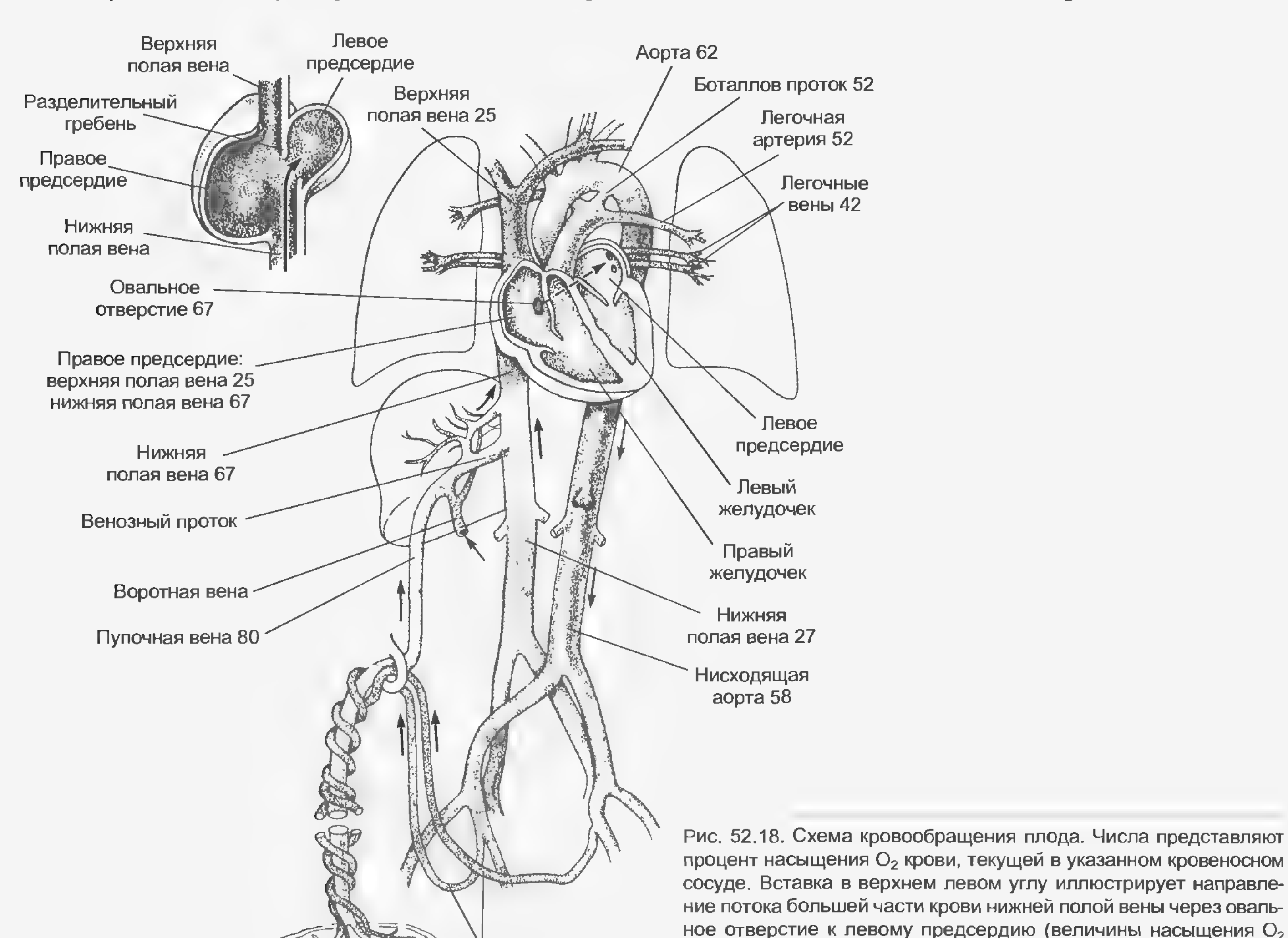


Рис. 52.18. Схема кровообращения плода. Числа представляют процент насыщения O_2 крови, текущей в указанном кровеносном сосуде. Вставка в верхнем левом углу иллюстрирует направление потока большей части крови нижней полой вены через овальное отверстие к левому предсердию (величины насыщения O_2 взяты из Dawes G.S., Mott J.C., Widdicombe J.G.: *J. Physiol.* 126:563, 1954)

часть проходит через боталлов проток и объединяется с кровью, изгоняемой из левого желудочка, то результирующее насыщение O_2 крови, текущей к нижним частям тела и назад к плаценте, составляет 58 %. Таким образом, ткани, которые получают кровь с самой высокой насыщенностью O_2, — печень, сердце и верхние части тела, включая голову.

В плаценте ворсинки хориона погружены в материнские синусы, и O_2, CO_2, питательные вещества и продукты метаболизма обмениваются через мембраны. Барьер для обмена предотвращает уравновешивание P_{O_2} между двумя системами кровообращения при нормальных скоростях кровотока. Поэтому напряжение O_2 крови плода, покидающей плаценту, очень низкое. Если бы у гемоглобина плода не было фактически большего сродства к O_2, чем у гемоглобина взрослого, плод не снабжался бы кислородом адекватно. Кривая диссоциации оксигемоглобина плода смещена влево так, что при равных давлениях O_2 кровь плода переносит значительно большее количество O_2, чем материнская кровь.

В раннем периоде жизни плода высокий уровень содержания гликогена в сердце может защищать его в острые периоды гипоксии. Уровень гликогена уменьшается в поздний период жизни плода и при рождении становится таким же, как у взрослого человека.

Если беременная женщина подвергнута воздействию гипоксии, то уменьшенное напряжение O_2 крови отражается на эмбрионе в виде тахикардии и увеличения кровотока через пупочные сосуды. Если гипоксия продолжается или если кровоток через пупочные сосуды нарушен, возникает дистресс плода, вначале проявляющийся как брадикардия.

52.7.2. Изменения кровообращения при рождении

Пупочные сосуды имеют толстые мышечные стенки, которые реагируют на травматическое воздействие, растяжение, симпатомиметические амины, брадикинин, ангиотензин и изменения P_{O_2}. У животных, чья пуповина не перевязана, кровотечение новорожденного предотвращается сжатием этих больших сосудов в ответ на один или несколько этих стимулов.

Замыкание пупочных сосудов приводит к увеличению общего периферического сопротивления и кровяного давления. Когда кровоток через пупочную вену прекращается, венозный проток, толстостенный сосуд с мышечным сфинктером, закрывается. Фактор, который инициирует его замыкание, все еще не известен.

Сразу после рождения асфиксия, вызванная сжатием или замыканием пупочных сосудов, совместно с охлаждением тела активирует дыхательный центр новорожденного. Поскольку легкие заполняются воздухом, сосудистое сопротивление легких уменьшается приблизительно до десятой части величины, которая существовала перед расширением легких. Это изменение сопротивления вызвано не присутствием O_2 в легких, потому что изменение сопротивления такое же большое, если легкие заполнить азотом. Однако наполнение легких жидкостью не снижает сосудистого сопротивления легких.

После рождения давление в левом предсердии становится выше, чем в нижней полой вене и правом предсердии, за счет: 1) уменьшения легочного сопротивления, в результате чего больший поток крови идет через легкие к левому предсердию; 2) уменьшения потока крови к правому предсердию, вызванного окклюзией пупочной вены; 3) увеличенного сопротивления выбросу крови из левого желудочка, созданного окклюзией пупочных артерий. Это изменение направления градиента давления между предсердиями быстро закрывает клапан над овальным отверстием, и листки перегородки совмещаются за несколько дней.

Уменьшение сопротивления сосудов легких вызывает падение давления в легочной артерии до значений, составляющих половину от его прежнего уровня (приблизительно до 35 мм рт. ст.). Это изменение в давлении, связанное с небольшим увеличением аортального давления, меняет направление кровотока через артериальный проток. Однако в течение нескольких минут этот большой артериальный проток начинает сужиться, что вызывает турбулентный поток, который проявляется у новорожденного в виде шума. Сужение артериального протока происходит постепенно и обычно заканчивается в течение одного-двух дней после рождения. Закрытие артериального протока, видимо, инициируется высоким напряжением O_2 в протекающей по протоку артериальной крови; легочная вентиляция кислородом закрывает его, в то время как вентиляция воздухом с низким содержанием O_2 открывает этот шунтирующий сосуд. Неизвестно, действует ли O_2 на проток непосредственно или через высвобождение сосудосуживающего вещества.

Артериальный (боталлов) проток иногда не закрывается после рождения. Это врожденное сердечно-сосудистое нарушение, которое называется **незаращением боталлова протока**, можно устранить хирургическим путем.

Во время рождения толщина стенок обоих желудочков приблизительно одинакова. Кроме того, артериолы имеют толстый мышечный слой, толщина которого частично несет ответственность за высокое сопротивление сосудов легких у плода. После рождения толщина стенок правого желудочка уменьшается, то же происходит и с мышечным слоем легочных артериол. Стенки левого желудочка становятся более толстыми. Эти изменения прогрессируют в течение нескольких недель после рождения.

Резюме

Коронарное кровообращение

1. Физическими факторами, влияющими на коронарный кровоток, являются: вязкость крови, сопротивление в результате трения о стенки сосуда, аортальное давление и внесосудистое сжатие сосудов внутри стенок левого желудочка. Ле-

вый коронарный кровоток ограничен в течение систолы желудочков внесосудистым сжатием; во время диастолы, когда сосуды внутри миокарда не сжаты, он наиболее мощный.

2. Нервная регуляция коронарного кровотока менее важна, чем метаболическая. Активация симпатических нервов сердца приводит к сужению коронарных сосудов сопротивления. Однако увеличенный метаболизм миокарда, вызванный совместным увеличением частоты сердечных сокращений и силой сокращения, производит вазодилатацию, которая превосходит прямое сосудосуживающее действие возбужденного симпатического нерва. Стимуляция идущих к сердцу ветвей блуждающего нерва незначительно расширяет коронарные артериолы.

3. Поразительный параллелизм существует между метаболической активностью сердца и коронарным кровотоком. Уменьшение снабжения кислородом или увеличение потребности в нем, вероятно, приводит к высвобождению сосудорасширяющего вещества, уменьшающего коронарное сопротивление. Из известных агентов (CO_2, O_2, H^+, K^+, аденозин), которые могут быть посредниками этого ответа, аденозин, по-видимому, наиболее вероятный кандидат.

4. Длительное сильное уменьшение коронарного кровотока ведет к некрозу клеток миокарда и, таким образом, нарушает сократимость сердца. Умеренное продолжительное снижение коронарного кровотока может вызвать гибернацию миокарда, которая является обратимым нарушением механической деятельности, связанным с подавлением метаболизма сердца. Транзиторные периоды тяжелой ишемии, сопровождаемые реперфузией, могут вызывать оглушение миокарда (преходящая стадия нарушенной механической деятельности сердца).

5. В ответ на постепенную окклюзию коронарной артерии из смежных проходимых артерий образуются коллатеральные сосуды и подают кровь к пораженному миокарду дистальнее места окклюзии.

6. Миокард функционирует только в аэробных условиях и использует субстраты в основном пропорционально их артериальной концентрации.

Кровообращение в коже

1. Большинство сосудов сопротивления в коже находятся под контролем симпатической нервной системы и местных сосудорасширяющих метаболитов (двойной контроль). Артериовенозные анастомозы располагаются в коже кистей рук, стоп ног, лица и находятся исключительно под контролем нервной системы.

2. Основная функция кровеносных сосудов кожи заключается в том, что они принимают участие в регуляции температуры тела: сужаются для сохранения тепла и расширяются для его рассеивания.

3. Кровеносные сосуды кожи автономно и рефлекторно расширяются в ответ на тепловое воздействие и сужаются в ответ на охлаждение.

Кровообращение в скелетной мышце

1. Кровоток в скелетной мышце центрально регулируется симпатическими нервами, а местно – за счет высвобождения сосудорасширяющих метаболитов.

2. В состоянии покоя у людей преобладает нервная регуляция кровотока, но она уступает место метаболической во время сокращения мышцы (например, при физических нагрузках).

Кровообращение в головном мозге

1. Мозговой кровоток преимущественно регулируется метаболитами, в основном CO_2, K^+ и аденозином.

2. Усиленная региональная активность мозга, произведенная такими влияниями, как прикосновение, боль, движение руки, речь, чтение, умозаключение и решение задач, связана с увеличенным кровотоком в активированной области контралатеральной коры головного мозга.

Кровообращение кишечника

1. Микроциркуляция в кишечных ворсинках представляет собой систему противоточного обмена для O_2. В обычных условиях обеспечение ворсинок кислородом достаточно. При снижении кровотока в них ощущается недостаток кислорода и развивается ишемия, способная привести к гибели.

2. Висцеральное сопротивление и емкостные сосуды очень чувствительны к изменениям активности симпатической нервной системы.

Кровообращение в печени

1. Печень получает приблизительно 25 % сердечного выброса; около $^3/_4$ этой крови поступает из воротной вены и $^1/_4$ из печеночной артерии. Когда кровоток снижен или в системе воротной вены, или в системе печеночной артерии, то кровоток в другой системе обычно увеличивается, но не пропорционально.

2. Обычно потребление O_2 в печени удерживается на одном уровне частично потому, что экстракция его из крови очень эффективна.

3. В норме печень обычно содержит приблизительно 15 % общего объема крови. Она является важным резервуаром крови в организме.

Кровообращение у плода

1. Большой процент крови правого предсердия плода попадает через овальное отверстие в левое предсердие, а большой процент крови из легочной артерии проходит через боталлов проток в аорту.

2. При рождении ребенка пупочные сосуды, венозный проток и боталлов проток закрываются за счет сокращения их мышечных слоев. Снижение сосудистого сопротивления в легких, вызванное заполнением их воздухом, является главным фактором, который изменяет направление градиента давления между предсердиями, закрывая овальное отверстие.

Вопросы для повторения

1. Как влияет возбуждение симпатического нерва сердца на коронарный кровоток?

2. Что подразумевается под метаболической регуляцией коронарного кровотока?

3. Как тахикардия и брадикардия воздействуют на коронарный кровоток?

4. Укажите различия между инфарктом, оглушением и гибернацией миокарда.

5. Сравните и сопоставьте главные факторы регуляции кровотоков кожи и скелетной мышцы.

6. Как регулируется мозговой кровоток?

7. Какая проблема в транскапиллярном обмене жидкости в органах брюшной полости происходит вследствие хронического воспалительного процесса в печени (цирроз печени)?

8. Что происходит с распределением крови, изгнанной из правого желудочка, когда новорожденный ребенок делает свои первые вдохи?



ГЛАВА

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Основной функцией сосудистой системы является доставка в ткани питательных веществ, необходимых для обмена веществ, роста тканей и удаления продуктов метаболизма. В предыдущих главах, чтобы объяснить, как сердце и кровеносные сосуды выполняют эти функции, мы провели морфологический и функциональный анализ сосудистой системы. Мы выяснили роль каждой части сердечно-сосудистой системы в поддержании нормального кровотока в тканях при различных физиологических условиях.

Так как функции различных составляющих нам известны, сейчас нам важно выяснить взаимодействия этих составляющих между собой в процессе функционирования сердечно-сосудистой системы. Кровоток в тканях зависит от артериального давления и сопротивления сосудов конкретной ткани. Артериальное давление в свою очередь зависит от сердечного выброса и **общего периферического сопротивления.** Взаимные изменения сердечного выброса и общего периферического сопротивления поддерживают артериальное давление у здорового человека в относительно небольшом диапазоне нормальных значений. Однако и сердечный выброс, и сопротивление периферических сосудов подвергаются воздействию целого ряда факторов; именно их взаимодействие определяет значения этих двух переменных.

Ключевую роль в регулировании кровяного давления играют вегетативная нервная система и барорецепторы. Однако в более широком смысле контроль баланса жидкости, который осуществляется почками, корой надпочечников и ЦНС, как и поддержание постоянного объема жидкости имеют важнейшее значение.

Единственный способ изучить степень и чувствительность регулирующих механизмов любой отлаженной системы — это нарушить нормальную работу этой системы и наблюдать, как она возвращает себе предшествующее стабильное состояние. В следующих подразделах для иллюстрации действия различных регулирующих факторов в качестве примера взяты такие нарушения стабильной работы сердечно-сосудистой системы, как физические упражнения и кровотечение.

53.1. ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА

Изменения работы сердечно-сосудистой системы, происходящие во время выполнения физических упражнений, представляют собой сочетание и взаимодействие (интеграцию) нервных и локальных (химических) факторов. Нервные факторы включают в себя: 1) влияние со стороны ЦНС; 2) рефлексы, которые возникают в сокращающейся мышце; 3) барорецепторные рефлексы.

Влияние со стороны нервной системы — это активация симпатической нервной системы корой головного мозга, что вызывает ускорение сердечной деятельности, увеличение силы сокращения миокарда и сужение периферических кровеносных сосудов. Рефлексы, возникающие при сокращении мыщц, инициируются стимуляцией механорецепторов (при растяжении мыщц) и хеморецепторов (продуктами метаболизма). Импульсы от этих рецепторов поступают в ЦНС через афферентные нервные волокна малого диаметра с миелиновой оболочкой (III группа) и без нее (IV группа). Окончания волокон IV группы, не имеющих миелиновой оболочки, можно рассматривать как мышечные хеморецепторы, так как морфологически хеморецепторы здесь не выявлены. Переключения этих рефлексов в ЦНС неизвестны, но эфферентная часть состоит из симпатических нервных волокон, идущих к сердцу и периферическим кровеносным сосудам. Барорецепторный рефлекс и локальные факторы, которые влияют на кровоток в скелетных мышцах (метаболическая вазодилатация), были описаны ранее. Сосудистые хеморецепторы играют важную роль в регулировании деятельности сердечно-сосудистой системы во время выполнения физических упражнений. Это утверждение подтверждается результатами наблюдений, а именно теми, что уровень pH, P_{CO_2} и P_{O_2} в артериальной крови во время нагрузки остается нормальным и что сосудистые хеморецепторы расположены в артериальной части сосудистой системы.

53.1.1. Влияние слабой и умеренной физических нагрузок

У людей или тренированных животных ожидание физической активности подавляет импульсы, идущие к сердцу по блуждающим нервам, и увеличивает активность симпатической нервной системы. Одновременное подавление активности парасимпатических центров и активация симпатических центров мозга увеличивает частоту сердечных сокращений и повышает сократительную способность миокарда. Тахикардия и увеличившаяся сократительная активность вызывают увеличение сердечного выброса.

Периферическое сопротивление

Кроме стимуляции сердца симпатическая нервная система также изменяет периферическое сопротивление. Вызванное симпатической нервной системой сужение сосудов кожи, почек, висцеральных сосудов и со-

судов неработающих мышц увеличивает общее сопротивление сосудов, вызывая отток крови из этих участков (рис. 53.1). Это увеличившееся сопротивление сосудов поддерживается в течение всего периода физической нагрузки.

В связи с тем, что сердечный выброс и приток крови к работающим мышцам увеличиваются при повышении интенсивности физических упражнений, кровоток в тканях внутренних органов (например, движение крови по висцеральным сосудам и сосудам почек) уменьшается. Приток крови к миокарду увеличивается, тогда как приток крови в мозгу остается неизменным. Кровоток в сосудах кожи во время физической нагрузки сначала уменьшается, а затем увеличивается, так как с нарастанием интенсивности и увеличением продолжительности нагрузки повышается температура тела. В итоге кровоток через сосуды кожи уменьшается, когда эти сосуды суживаются в связи с тем, что общее поглощение кислорода организмом приближается к своему максимальному значению (см. рис. 53.1).

Основные изменения деятельности сосудистой системы при продолжительной физической нагрузке происходят в сосудах работающих мышц. Местное образование вазоактивных метаболитов значительно расширяет резистивные сосуды. Расширение сосудов прогрессирует с увеличением интенсивности нагрузки. Калий является одним из сосудорасширяющих веществ, выделяемых сокращающейся мышцей, и, возможно, частично отвечает за начальное уменьшение сопротивления сосудов работающих мышц. Другими факторами, влияющими на этот процесс, могут быть выработка аденозина и снижение уровня pH при продолжающейся физической нагрузке. Локальное накопление метаболитов вызывает расслабление конечных артериол. В результате кровоснабжение в мышце может увеличиться в 15—20 раз по сравнению с состоянием покоя. Расширение прекапиллярных сосудов работающих мышц вазодилататорами происходит сразу после начала выполнения физических упражнений. Уменьшение общего периферического сопротивления позволяет сердцу прокачивать больше крови с меньшей нагрузкой для сердца и с большей эффективностью (меньше усилий затрачивается на преодоление давления), чем при неизменном общем периферическом сопротивлении (см. гл. 51 и 52).

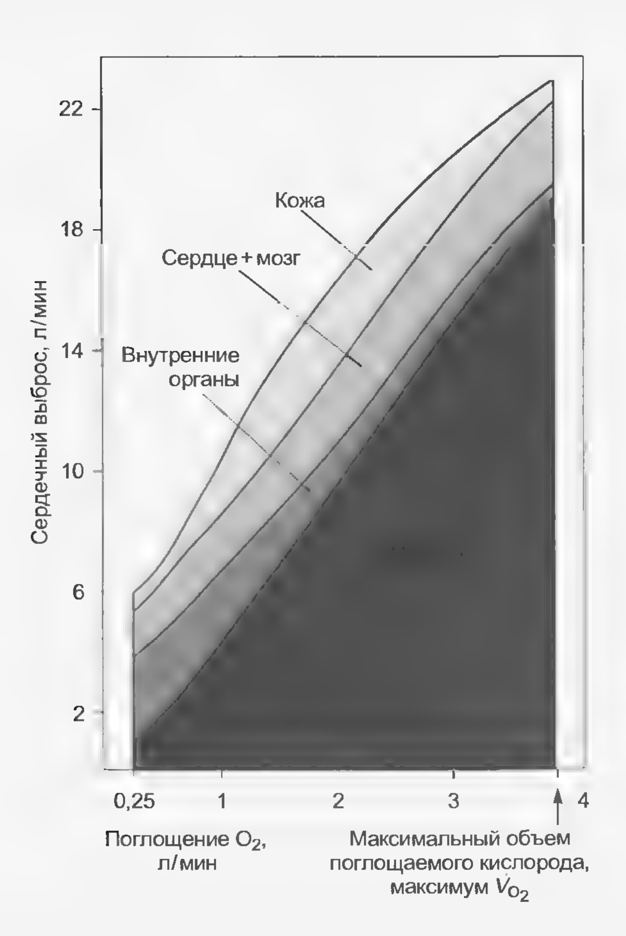


Рис. 53.1. Приблизительное распределение сердечного выброса в спокойном состоянии организма и при различных уровнях физической нагрузки вплоть до достижения максимального уровня поглощения O_2 ($\dot{V}_{O_2 max}$) у здорового молодого мужчины (взято из Ruch H. P., Patton T. C.: *Physiology and biophysics*, ed 12, Philadelphia, 1974, W. B. Saunders)

Во время выполнения физических упражнений также происходят заметные изменения в циркуляции крови в капиллярах. В состоянии покоя только небольшой процент всех капилляров наполняется кровью и вовлекается в работу сердечно-сосудистой системы, тогда как в активно сокращающейся мышце все или почти все капилляры наполнены движущейся кровью (**капиллярное выравнивание**). Поверхность, на которой происходит газообмен, водообмен и обмен растворенных в воде веществ, увеличивается во много раз. Кроме того, из-за расслабления резистивных сосудов в капиллярах увеличивается гидростатическое давление. Как следствие, вода и растворенные в ней вещества поступают в мышечную ткань. Давление в ткани повышается и остается повышенным в течение выполнения упражнений, так как жидкость продолжает поступать из капилляров, а ее отток происходит через лимфатические сосуды. Движение лимфы возрастает вследствие повышения гидростатического давления в капиллярах и массирующего воздействия сокращающихся мышц на лимфатические сосуды, содержащие клапаны.

Сокращающаяся мышца активно извлекает O_2 из протекающей через нее крови и, таким образом, увеличивает разницу в содержании кислорода в артериальной и венозной крови (рис. 53.2). Высвобождению O_2 из крови способствует сдвиг в кривой диссоциации оксигемоглобина во время выполнения упражнений. При физической нагрузке высокая концентрация CO_2 и образование молочной кислоты снижают уровень pH. Это уменьшение pH и увеличение температуры в сокращающейся мышце производят сдвиг вправо в кривой диссоциации оксигемоглобина. Поэтому при любом заданном парциальном давлении O_2 в эритроцитах гемоглобином удерживается меньше кислорода, и, следовательно, больше O_2 попадает в ткани. Поглощение кислорода может увеличиться в 60 раз всего лишь при пятнадцатикратном увеличении кровотока в мышце. При выполнении физических упражнений миоглобин может выполнять роль ограниченного резерва кислорода и высвобождать

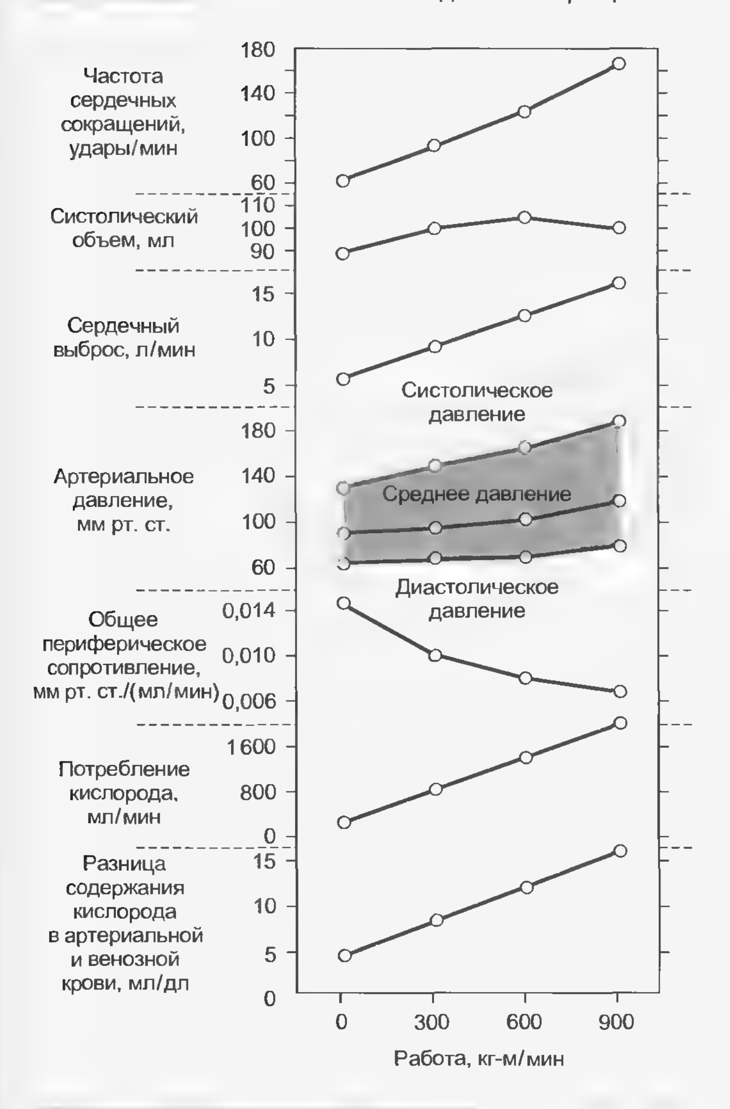


Рис. 53.2. Влияние физической нагрузки различной степени на некоторые переменные сердечно-сосудистой системы (данные взяты из Carlsten A., Grimby G.: *The circulatory response to muscular exercise in man*, Springfield, Ill, 1966, Charles C. Thomas)

связанный O_2 при очень низком парциальном давлении. Однако миоглобин может также способствовать переносу O_2 из капилляров к митохондриям, выполняя роль переносчика.

Сердечный выброс

Вследствие увеличения активности симпатической нервной системы и ослабления парасимпатического торможения синоатриального узла, которые продолжаются в течение всего периода выполнения физических упражнений, возникает устойчивая тахикардия. При умеренной постоянной сердечной нагрузке частота сердечных сокращений достигает определенного уровня и остается такой в продолжении всего периода выполнения упражнений. Однако при увеличении сердечной нагрузки она тоже будет соответственно возрастать, пока не достигнет своего плато — около 180 ударов в минуту при выполнении интенсивных упражнений. В отличие от значительного возрастания частоты сердечных сокращений увеличение объема систолического выброса составляет лишь от 10 до 35 %; бóльшие значения достигаются сердцем тренированных людей (см. рис. 53.2). У хорошо тренированных бегунов на длинные дистанции сердечный выброс может возрастать в 6 – 7 раз по сравнению с выбросом сердца в состоянии покоя, систолический объем крови увеличивается вдвое по сравнению с состоянием покоя.

Таким образом, увеличение сердечного выброса, наблюдаемое при физической нагрузке, связано, главным образом, с увеличением частоты сердечных сокращений. Если связи барорецепторов с ЦНС нарушены, изменения сердечного выброса и частоты сердечных сокращений во время физических упражнений незначительны по сравнению с изменениями, происходящими в организмах животных, у которых связи барорецепторов с ЦНС сохранены. У собак с полностью денервированным сердцем физическая нагрузка все же вызывает увеличение сердечного выброса, как и у здоровых животных. Это достигается главным образом за счет увеличения систолического объема. Однако если собаке с денервированным сердцем ввести вещество, блокирующее β-адренорецепторы, реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку ослабляется. Такая блокада, несомненно, препятствует увеличению частоты сердечных сокращений и повышению сократительной способности миокарда, вызываемых увеличением количества катехоламинов в циркулирующей крови и, таким образом, ограничивает увеличение сердечного выброса, необходимое для выполнения организмом максимальной нагрузки.

Венозный возврат

Кроме констрикции емкостных сосудов, обусловленной активацией симпатической нервной системы, как в частях тела, подвергающихся нагрузке, так и в свободных от нагрузки, вспомогательная насосная деятельность работающих скелетных и дыхательных мышц способствует венозному возврату (см. также гл. 51). Периодические сокращения мышц сжимают проходящие в них вены. Так как венозные клапаны обращены к сердцу, сокращающиеся мышцы прокачивают кровь по направлению к правому предсердию (см. гл. 52). При выполнении физических упражнений продвижению венозной крови к сердцу также способствует более глубокое и учащенное дыхание, которое вызывает увеличение градиента давления там, где вены входят в грудную полость (во время физических упражнений внутригрудное давление становится более отрицательным).

У человека депо крови не оказывают большого влияния на объем циркуляции. Фактически объем циркулирующей крови слегка уменьшается во время выполнения упражнений, что доказывается подъемом показателя гематокрита. Это уменьшение объема крови происходит в связи с выделением воды во внешнюю среду через потоотделение и учащенное дыхание, а также с переходом жидкости из капилляров в межклеточное пространство работающих мышц.

Однако потере жидкости препятствуют противодействующие механизмы. Объем жидкости, поступающей

из капилляров в интерстициальное пространство сокращающейся мышцы, обычно достигает плато, так как давление интерстициальной жидкости повышается и противодействует повысившемуся гидростатическому давлению в капиллярах работающей мышцы. Расход жидкости частично компенсируется жидкостью, поступающей в кровоток из внутренних органов и неработающих мышц. Такой приток жидкости происходит в результате понижения гидростатического давления в капиллярах этих тканей и повышения осмотического давления плазмы в связи с поступлением в кровь осмотически активных молекул из сокращающихся мышц. Кроме того, пониженное мочеобразование в почках помогает создать запас жидкости в организме.

Большой объем крови, возвращающейся в сердце, так эффективно прокачивается через легкие и поступает далее в аорту, что центральное венозное давление остается, по существу, постоянным. Таким образом, механизм Франка – Старлинга (зависимость силы сокращений от длины волокна) не определяет увеличение объема сердечного выброса при умеренной физической нагрузке. Рентгеновские снимки грудной клетки людей в состоянии покоя и при выполнении физических упражнений показывают уменьшение размеров сердца при нагрузке. Это согласуется с наблюдавшимся постоянным давлением в желудочке во время диастолы. Однако при максимальной или почти максимальной нагрузке давление в правом предсердии и конечно-диастолический объем желудочка увеличиваются. Таким образом, при очень интенсивной физической нагрузке механизм Франка – Старлинга все же играет роль в увеличении систолического выброса.

Артериальное давление

Если для выполнения физических упражнений задействована бóльшая часть мускулатуры тела, например, при беге или плавании, общее сопротивление сосудов может значительно уменьшаться. Тем не менее артериальное давление начинает повышаться с началом выполнения физических упражнений, и его дальнейшее повышение приблизительно соответствует увеличению интенсивности физической нагрузки (см. рис. 53.2). Поэтому увеличение сердечного выброса пропорционально больше, чем уменьшение общего периферического сопротивления. Сужение сосудов в тканях, не занятых в упражнениях, вызываемое симпатической нервной системой (и, в какой-то мере, секрецией катехоламинов мозговым слоем надпочечников), важно для поддержания нормального или повышенного кровяного давления. Десимпатизация или вызванная лекарствами блокада адренергических симпатических нервных волокон приводят к понижению артериального давления (гипотензии) во время нагрузки.

Деятельность симпатической нервной системы вызывает сужение сосудов в работающих скелетных мышцах и тогда, когда в выполнение физических упражнений вовлекаются дополнительные мышцы. Во время экспериментов, когда одна нога работает с максимальной нагрузкой, а затем начинает работать другая, в первой работающей ноге кровоток уменьшается. Более того, уровень норадреналина в крови значительно повышается во время выполнения упражнений и бóльшая его часть освобождается из окончаний симпатических нервов работающих мышц.

Так как температура тела повышается при физической нагрузке, то в ответ на это центр терморегуляции в гипоталамусе расширяет сосуды кожи, и общее периферическое сопротивление продолжает понижаться. Снижение общего периферического сопротивления привело бы к снижению кровяного давления, если бы не увеличившийся сердечный выброс и не сужение артериол в почках, внутренних органах и других тканях.

В принципе, при выполнении физических упражнений среднее артериальное давление повышается в результате увеличения сердечного выброса. Однако воздействие возросшего сердечного выброса компенсируется понижением общего периферического сопротивления, так что среднее значение кровяного давления повышается мало. Сужение сосудов, не занятых в упражнении мышц, помогает поддерживать нормальное артериальное кровяное давление для обеспечения нормального кровотока в работающих тканях. Фактическое среднее артериальное давление, достигаемое при выполнении упражнений, представляет, таким образом, баланс между сердечным выбросом и общим периферическим сопротивлением. Систолическое давление обычно возрастает больше, чем диастолическое, что вызывает повышение пульсового давления (см. рис. 53.2), которое относят прежде всего за счет увеличения систолического объема и в меньшей степени за счет более быстрого выброса крови из левого желудочка при меньшем периферическом оттоке во время фазы быстрого изгнания крови из желудочка (см. также гл. 45 и 48).

53.1.2. Интенсивная физическая нагрузка

При интенсивном выполнении физических упражнений, приводящем к наступлению сильной усталости, компенсаторные механизмы начинают отказывать. Частота сердечных сокращений достигает максимального уровня — около 180 ударов в минуту, систолический объем возрастает до плато и затем зачастую уменьшается, вызывая падение кровяного давления. Организм также обезвоживается. Симпатические сосудосуживающие влияния на сосуды кожи преобладают над влиянием вазодилататоров, вызывая гемодинамический эффект в виде небольшого увеличения объема циркулирующей крови. Однако это сужение также уменьшает потерю тепла. Во время физических упражнений температура тела обычно повышается, и при интенсивной нагрузке вследствие сужения сосудов кожи уменьшение расхода тепла может привести к очень высокой температуре тела с соответствующим ощущением острого дискомфорта. Уровень pH тканей и крови понижается в результате увеличения выработки молочной кислоты и CO_2. Снижение уровня pH является, возможно, ключевым фактором, определяющим макси-

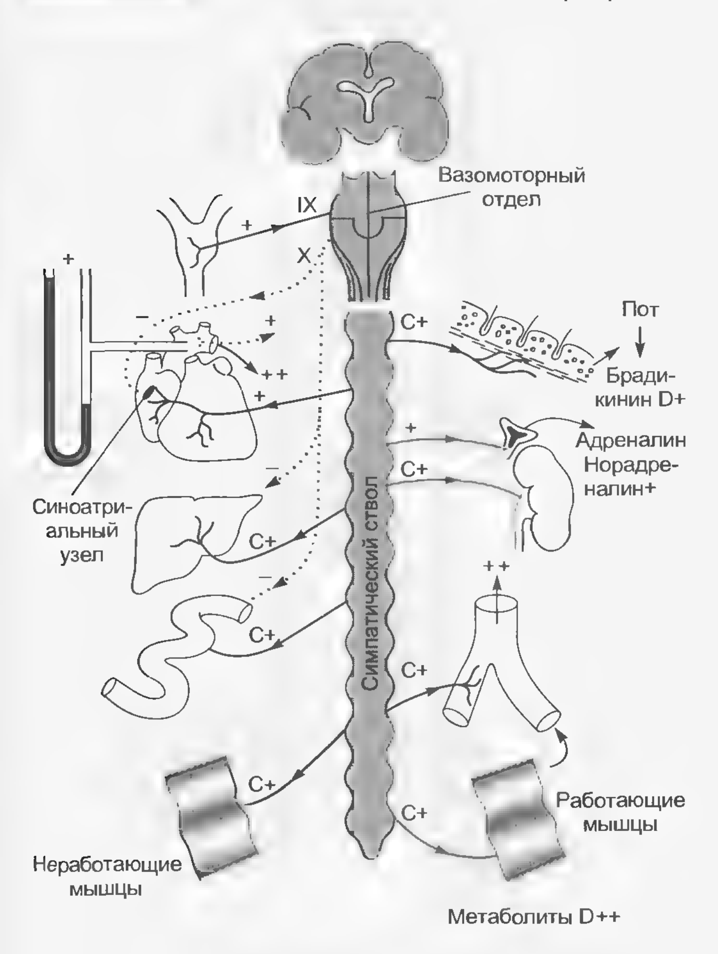


Рис. 53.3. Изменения деятельности сердечно-сосудистой системы во время физической нагрузки (С — сосудосуживающая активность; D — сосудорасширяющая активность; IX — языкоглоточный нерв, X — блуждающий нерв; «+» увеличение активности; « -» снижение активности)

мальный предел физической нагрузки, больше которого данный человек выдержать не может из-за боли в мышцах, субъективного чувства усталости и невозможности или отсутствия силы воли продолжать физические упражнения. Выводы о нервных и локальных воздействиях физической нагрузки на сердечно-сосудистую систему отражены на диаграмме на рис. 53.3.

53.1.3 Восстановление после физической нагрузки

Когда выполнение упражнений прекращается, частота сердечных сокращений и сердечный выброс резко падают – симпатическая стимуляция сердца в значительной степени прекращается. Напротив, общее периферическое сопротивление остается низким в течение некоторого времени, предположительно из-за накопления сосудорасширяющих метаболитов в течение выполнения упражнений. В результате уменьшения сердечного выброса и остающихся расширенными сосудов мышц артериальное давление на короткое время падает, зачастую ниже уровня, который был до начала выполнения упражнений. Затем кровяное давление стабилизируется на нормальном уровне за счет барорецепторных рефлексов.

53.1.4. Пределы выполнения физической нагрузки

Два основных фактора, которые могут ограничивать функцию скелетных мышц человека, – это способность к утилизации кислорода мышцами и снабжение мышц кислородом. Использование O_2 мышцами, возможно, не является решающим фактором. Во время физической нагрузки максимальное потребление кислорода ($\dot{V}_{O_2 \max}$) большей частью мышечной массы тела остается неизменным или возрастает лишь незначительно при вовлечении дополнительных мышц для выполнения упражнений. Фактически, при выполнении физических упражнений, когда нагрузка вовлекает большую мышечную массу, например, при быстрой езде на велосипеде, дополнительная нагрузка на обе руки без изменения основных усилий, связанных с приведением в движение велосипеда, вызывает лишь незначительное увеличение сердечного выброса и $\dot{V}_{O_2 \max}$. Однако такая дополнительная нагрузка уменьшает приток крови к ногам. Такое сужение сосудов во время максимального сердечного выброса, вызванное ЦНС (барорецепторный рефлекс), препятствует падению кровяного давления, которое иначе понизилось бы из-за расширения сосудов в работающих мышцах, вызванного вазодилататорами. Если бы использование кислорода мышцами являлось важным ограничивающим фактором, то вовлечение в работу большего числа сокращающихся мышц потребовало бы гораздо больше O_2 для удовлетворения возросшей потребности мышц в кислороде (т.е. потребовалось бы количество O_2, примерно равное сумме объемов кислорода, которые потребляют мышцы рук и ног, выполняющие нагрузку по отдельности).

Ограничение снабжения мышц кислородом может быть вызвано нарушением оксигенации крови в легких или ограниченным поступлением оксигенированной крови к мышцам. Недостаточную оксигенацию крови в легких можно исключить, потому что даже при самых интенсивных нагрузках, выполняемых человеком на уровне моря, артериальная кровь полностью насыщается кислородом. Поэтому фактором, ограничивающим способность мышц выполнять нагрузку, является именно доставка кислорода к работающим мышцам (или кровоток, потому что содержание O_2 в артериальной крови соответствует норме). Такое ограничение может быть вызвано невозможностью увеличить сердечный выброс больше определенного значения. В свою очередь эта неспособность является результатом ограничения систолического объема, так как частота сердечных сокращений увеличивается до своего максимального значения до того, как достигается $\dot{V}_{O_2 \max}$. *Следовательно, главным фактором, который ограничивает выполнение мышцами нагрузки, является насосная мощность сердца.*

При выполнении физической нагрузки небольшой группой мышц, например мышцами кисти руки, ограничивающий фактор неизвестен, но, судя по всему, находится внутри мышцы.

53.1.5. Физическая тренировка и закалка

При регулярном выполнении физических упражнений возрастает способность сердечно-сосудистой системы доставлять O_2 к работающим мышцам, как и способность мышц использовать кислород. $\dot{V}_{O_2 max}$ зависит от степени физической закалки. Тренировки постоянно повышают $\dot{V}_{O_2 max}$, который при наибольшей степени физической закалки достигает своего плато. У высокотренированных спортсменов наблюдается более низкая частота сердечных сокращений в состоянии покоя, больший систолический объем, меньшее периферическое сопротивление, чем было у них до тренировок или будет после детренированности (при сидячем образе жизни). Низкая частота сердечных сокращений вызывается повышенным тонусом блуждающего нерва и пониженным тонусом симпатической нервной системы. Во время выполнения упражнений максимум частоты сердечных сокращений у тренированного человека такой же, как и у нетренированного, но этот максимум он достигает при более интенсивной нагрузке.

У тренированного человека также низкое сопротивление сосудов мышц. Например, если человек упражняет одну ногу регулярно в течение длительного периода и не упражняет другую, в «тренированной» ноге сопротивление сосудов будет ниже, а $\dot{V}_{O_2 max}$ выше, чем в «нетренированной». Физическая закалка также влияет на повышение степени извлечения мышцами O_2 из крови (большая разница между содержанием кислорода в артериальной и венозной крови). При продолжительных тренировках увеличивается число капилляров в скелетных мышцах. Увеличение количества артериол также может быть причиной снижения сопротивления сосудов мышц. Количество митохондрий увеличивается, как и число окислительных ферментов в них. Кроме того, физическая закалка влияет на увеличение активности АТФазы и количества миоглобина и ферментов, участвующих в липидном обмене.

Продолжительные тренировки, например, занятия бегом или плаванием, увеличивают объем левого желудочка, не утолщая его стенки. Напротив, силовые упражнения, например поднятие тяжестей, приводят к увеличению толщины стенок левого желудочка (гипертрофия), но на объем желудочка влияют мало. Однако такое утолщение стенок сердца является незначительным по сравнению с утолщением, наблюдаемом при хронической гипертензии, когда постнагрузка постоянно повышена из-за высокого периферического сопротивления.

53.2. КРОВОТЕЧЕНИЕ

Значительная потеря крови у человека сильнее всего нарушает работу сердечно-сосудистой системы. Артериальное систолическое, диастолическое и пульсовое давления понижаются, артериальный пульс становится частым и слабым. Вены кожи спадаются и наполняются медленно. Кожа бледная, влажная и слегка синюшная. Дыхание частое, может быть как глубоким, так и неглубоким.

53.2.1. Последовательность изменений артериального кровяного давления

В результате потери крови сердечный выброс уменьшается (см. гл. 51). Изменения среднего артериального давления, вызванные острым кровотечением у подопытных животных, показаны на рис. 53.4. Если быстро выпустить количество крови, достаточное для понижения среднего артериального давления до 50 мм рт. ст., то давление имеет тенденцию самопроизвольно повышаться в течение последующих 20–30 мин до контрольного уровня. У некоторых животных (кривая *А*, см. рис. 53.4) этот процесс продолжается, и нормальное давление восстанавливается в течение нескольких часов. У других животных (кривая *В*) после начального повышения давление начинает понижаться и продолжает падать со все большей скоростью, пока не наступит смерть. Это прогрессирующее ухудшение функции сердечно-сосудистой системы называется **геморрагическим шоком**. *В определенный момент ухудшение функции сердечно-сосудистой системы становится необратимым. Летальный исход может быть лишь отсрочен на какое-то время с помощью любой известной терапии, включая переливание донорской крови в больших объемах.*

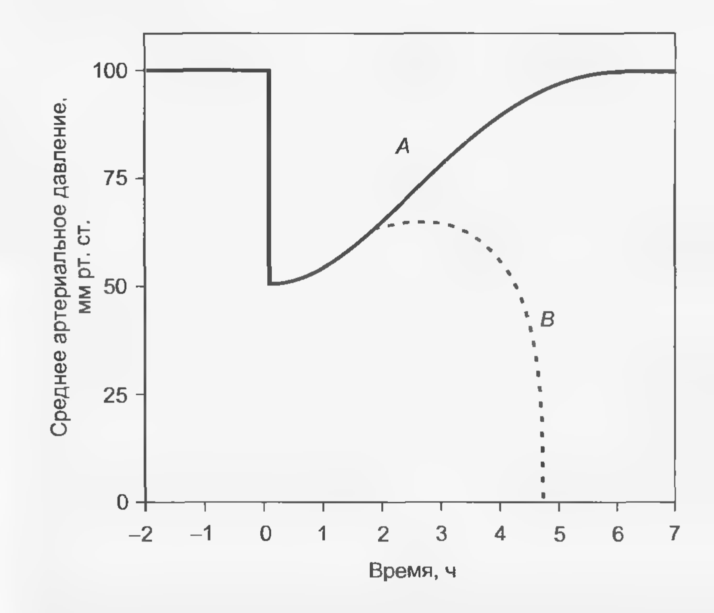


Рис. 53.4. Изменения среднего артериального давления после быстрой кровопотери. При значении времени «0» животное быстро теряет кровь, пока среднее артериальное давление не упадет до 50 мм рт. ст. После периода, в течение которого давление поднимается до своего исходного уровня, состояние некоторых животных продолжает улучшаться и их давление достигает нормального значения (кривая *A*). Однако у других животных давление вновь начнет снижаться и продолжает падать, пока не последует смерть (кривая *B*)

53.2.2. Компенсаторные механизмы

Изменения артериального давления сразу после острой кровопотери (см. рис. 53.4) указывают на срабатывание определенных компенсаторных механизмов. Любой механизм, который чувствителен к изменению уровня кровяного давления и реагирует на его понижение повышением до нормального уровня, может быть назван **механизмом отрицательной обратной связи.** Он называется *отрицательным*, потому что вторичное изменение давления противоположно первичному, вызванному острой кровопотерей. Различают следующие виды негативной обратной реакции: 1) барорецепторные рефлексы; 2) хеморецепторные рефлексы; 3) реакция церебральной ишемии; 4) реабсорбция тканевой жидкости; 5) секреция эндогенных сосудосуживающих веществ; 6) задержка выделения воды и соли почками.

Барорецепторные рефлексы

Понижение среднего артериального давления и пульсового давления при кровотечении уменьшает стимуляцию барорецепторов каротидных синусов и дуги аорты (см. гл. 50). Этим вызывается ряд сердечно-сосудистых реакций, причем все они направлены на восстановление нормального уровня артериального давления. Понижение тонуса блуждающего нерва и повышение тонуса симпатической нервной системы увеличивает частоту сердечных сокращений и сократительную способность миокарда.

Также повышение тонуса симпатической нервной системы вызывает общее сокращение вен, которое оказывает на гемодинамику то же воздействие, что и переливание крови (см. гл. 50 и 51). Активация симпатической нервной системы суживает сосуды определенных депо крови. Фактически это сужение сосудов производит эффект аутогемотрансфузии в циркулирующий кровоток. В организме собаки значительное количество крови поступает в циркуляцию из селезенки вследствие сокращения ее сосудов. У человека главными депо крови являются сосуды кожи, легких и печени.

Общее сужение артериол — это заметная реакция на уменьшение стимуляции барорецепторов при кровотечении. Рефлекторное увеличение сопротивления периферических сосудов минимизирует падение артериального давления, вызванное уменьшением сердечного выброса. На рис. 53.5 показано влияние потери 8 % крови на среднее давление в аорте у нескольких подопытных собак. Когда для устранения влияния с барорецепторов дуги аорты перерезаны оба блуждающих нерва и функционируют только барорецепторы каротидных синусов (рис. 53.5, *а*), то такое кровотечение снижает среднее давление в аорте на 14 %. Это изменение мало отличается от понижения давления (12 %), вызванного этим же кровотечением, до ваготомии (не показано). Когда каротидные синусы денервированы, а рефлексы барорецепторов аорты интактны, 8%-я кровопотеря снижает среднее давление в аорте на 38 % (рис. 53.5, *б*). Следовательно, барорецепторы каротидных синусов смягчают падение давления более эффективно, чем барорецепторы аорты. Однако последние тоже вносят свой вклад в этот процесс, потому что когда перерезаны оба проводящих пути афферентных барорецепторов (рис. 53.5, *в*), 8%-я кровопотеря снижает артериальное давление на 48 %.

Хотя при кровотечении часто сужаются артериолы, другие группы сосудов не подвергаются сужению в одинаковой степени. Более выражено сужение сосудов кожи, скелетных мышц, а также внутренних органов: сужение сосудов мозга или коронарных сосудов слабо выражено или отсутствует. Во многих случаях сопро-

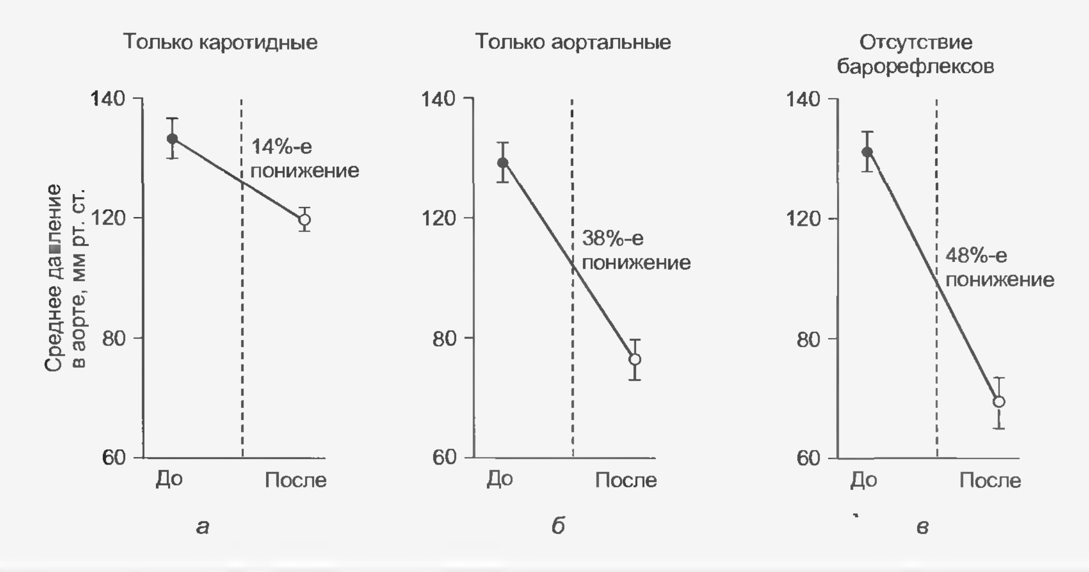


Рис. 53.5. Изменения среднего давления в аорте при реакции на 8%-ю кровопотерю у трех групп собак. (а) Барорецепторы каротидного синуса оставались интактными, а рефлексы с барорецепторов аорты были нарушены. (б) Рефлексы с барорецепторов аорты оставались интактными, а рефлексы с барорецепторов каротидного синуса были нарушены. (в) Все синоаортальные рефлексы были подавлены (взято из Shepherd J.T.: *Circulation* 50:418, 1974 с разрешения American Heart Association на основании данных Edis A.J.: *Am. J. Physiol.* 221:1352, 1971)

тивление коронарных сосудов и сосудов мозга снижается. *Таким образом, при уменьшении сердечного выброса кровь перераспределяется так, чтобы в первую очередь поступить в мозг и к сердцу.*

На ранних стадиях небольших или умеренных кровотечений изменения сопротивления сосудов почек обычно незначительны. Дальнейшему сужению, вызываемому активностью симпатической нервной системы, противодействуют механизмы ауторегуляции почечного кровотока (см. гл. 50). При более продолжительных и сильных кровотечениях, однако, почечные сосуды сужиаются значительно. Сильнее всего уменьшается циркуляция крови в наружных слоях коркового вещества почек. Внутренние зоны коркового вещества и внешние зоны мозгового слоя почек не затрагиваются.

Сильное сужение сосудов почек и внутренних органов при кровотечении помогает сердцу и мозгу. Однако если это сужение продолжается слишком долго, оно может стать фатальным. Часто пациенты переносят острую гипотензию, вызванную длительным сильным кровотечением, но погибают через несколько дней от почечной недостаточности, развивающейся в результате ишемии почек. Ишемия кишечника также может оказывать фатальное воздействие. В организме собаки, например, кишечное кровотечение и обширный некроз слизистой оболочки кишечника происходит уже после нескольких часов геморрагической гипотензии. Более того, уменьшение кровотока во внутренних органах вызывает отек клеток центральных долей печени. Вызванная этим блокада печеночных синусоидных капилляров повышает давление в воротной вене, что увеличивает кишечное кровотечение. К счастью, патологические изменения в печени и кишечнике у людей обычно гораздо менее серьезны, чем у собак.

Хеморецепторные рефлексы

Понижение артериального давления ниже 60 мм рт. ст. не вызывает дополнительной реакции барорецепторных рефлексов, потому что этот уровень давления служит порогом для их стимуляции (см. гл. 50). Однако низкое артериальное давление может стимулировать периферические хеморецепторы вследствие гипоксии тканей, вызванной нарушением кровотока в этом участке. Возбуждение хеморецепторов усиливает имеющееся сужение периферических сосудов, вызванное барорецепторными рефлексами. Также дыхательная стимуляция помогает венозному оттоку с помощью вспомогательного насосного механизма, описанного в гл. 51.

Церебральная ишемия

Когда артериальное давление падает ниже 40 мм рт. ст., последующая церебральная ишемия активирует симпатоадреналовую систему. Активность симпатической нервной системы в несколько раз превышает максимальную нервную активность, которая появляется в результате прекращения стимуляции барорецепторов. Поэтому сужение сосудов и увеличение сократительной способности миокарда могут быть ярко выражены. Однако при более сильной ишемии мозга ядра блуждающих нервов тоже активируются. Вызванная этим брадикардия может усугубить гипотензию, которая стала причиной церебральной ишемии.

Реабсорбция тканевой жидкости

Артериальная гипотензия, сужение артериол и сниженное венозное давление во время геморрагической гипотензии понижают гидростатическое давление в капиллярах. Баланс этих сил способствует массированной реабсорбции тканевой жидкости в сосудистую систему (см. гл. 49). Скорость этого процесса показана на рис. 53.6. У нескольких подопытных кошек за 30 мин было удалено 45 % циркулирующей крови. Среднее артериальное кровяное давление быстро упало примерно до 45 мм рт. ст. Затем оно быстро восстановилось почти до исходного уровня, но только временно. Онкотическое давление плазмы крови заметно понизилось во время кровотечения и продолжало снижаться уже более плавно на протяжении нескольких часов. Это понижение онкотического давления отражает разбавление крови тканевой жидкостью, в которой содержится мало белков.

Значительное количество тканевой жидкости таким путем поступает в сосудистую систему при кровотечении. Может быть реабсорбировано около 0,25 мл тканевой жидкости в минуту на килограмм веса тела. У здорового человека приблизительно 1 л тканевой жидкости в час после острой кровопотери может перейти в сосудистую систему из интерстициального пространства.

Значительное количество тканевой жидкости может также медленно поступать из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Этот обмен, вероятно, обусловлен секрецией кортизола из коры надпочечников как ответная реакция на кровотечение. Кортизол необходим для полного восстановления объема плазмы после кровотечения.



Рис. 53.6. Изменения артериального кровяного и онкотического давлений при реакции на удаление 45 % циркулирующего объема крови в течение 30 мин, начиная с нулевого значения времени. Представленные данные являются средними показателями, полученными на 23 подопытных кошках (из Zweifach B.W.: *Anesthesiology* 41:157, 1974)

Эндогенные сосудосуживающие вещества

Вещества группы **катехоламинов** – адреналин и норадреналин — вырабатываются мозговым веществом надпочечников как реакция на те же стимулы, которые активируют симпатическую нервную систему. Содержание катехоламинов в крови остается высоким во время и после кровотечения. Когда кровотечение у животных вызывает падение артериального давления до 40 мм рт. ст., уровень катехоламинов возрастает в 50 раз.

Адреналин поступает почти исключительно из мозгового слоя надпочечников, тогда как норадреналин вырабатывается и мозговым веществом надпочечников, и окончаниями периферических нервных волокон симпатической нервной системы. Эти гуморальные вещества усиливают воздействия симпатической нервной системы, перечисленные ранее.

Вазопрессин (антидиуретический гормон), мощное сосудосуживающее вещество, активно выделяется из задней доли гипофиза, депо этого гормона, при реакции организма на кровотечение. Его концентрация в плазме постоянно возрастает при понижении артериального кровяного давления (рис. 53.7). Рецепторы, отвечающие за увеличение секреции вазопрессина, – это барорецепторы синокаротидной и аортальной рефлексогенных зон и рецепторы растяжения левого предсердия.

Уменьшение кровоснабжения почек при геморрагической гипотензии вызывает выделение **ренина** юкстагломерулярным аппаратом. Этот фермент воздействует на белок плазмы, **ангиотензиноген**, образуя декапептид, **ангиотензин I**, который в свою очередь превращается в активный октапептид, **ангиотензин II**, с помощью ангиотензинконвертирующего фермента. Ангиотензин II является очень мощным сосудосуживающим веществом.

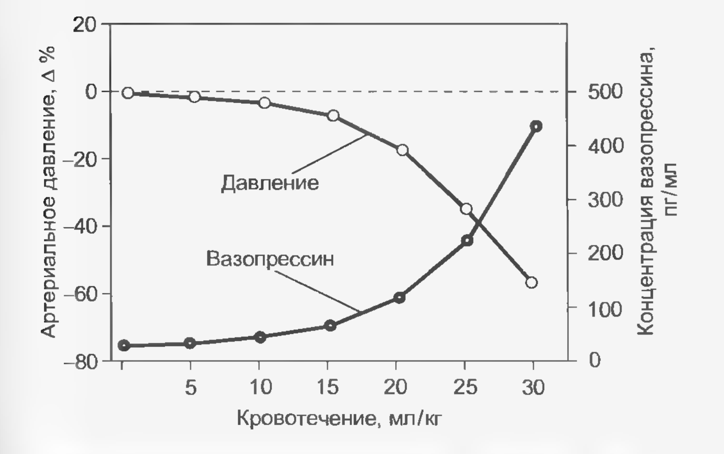


Рис. 53.7. Средние процентные изменения артериального кровяного давления и концентрации вазопрессина в плазме при реакции на потерю крови (0,5 мг на 1 кг массы тела в 1 мин) у группы из 12 подопытных собак; максимальный объем удаленной крови равен 30 мл/кг (из Shen Y.T., Cowley A.W. Jr., Vatner S.F.: *Circ. Res.* 68:1422, 1991 с разрешения American Heart Association)

Задержка воды и соли в почках

При кровотечении почки задерживают жидкость и электролиты в ответ на различные стимулы, включая повышенную секрецию вазопрессина, упомянутую ранее (см. рис. 53.7). Понижение артериального давления снижает скорость гломерулярной фильтрации и, таким образом, угнетает процесс выделения воды и электролитов. Также сниженный кровоток в почках повышает концентрацию ангиотензина II в крови, как указано выше. Этот полипептид ускоряет выработку корой надпочечников альдостерона, который в свою очередь стимулирует реабсорбцию натрия почечными канальцами. Натрий реабсорбируется активно, вода реабсорбируется пассивно вслед за натрием.

53.2.3. Декомпенсаторные механизмы

В отличие от механизмов отрицательной обратной связи, описанных выше, при кровотечении также приходят в действие латентные **механизмы положительной обратной связи**. Эти механизмы увеличивают первичные изменения, вызванные потерей крови. Особенно механизмы положительной обратной связи усиливают гипотензию, вызванную кровопотерей, и имеют тенденцию вызывать «порочные» циклы, которые могут привести к смерти.

Приведет ли механизм позитивной реакции к образованию порочного цикла или нет, зависит от активности механизма. Величина активности определяется как отношение вторичного изменения, вызванного данным механизмом, к первичному изменению. Прирост больше единицы вызывает порочный цикл; прирост меньше единицы его не вызывает. Представим механизм положительной обратной связи с приростом, равным двум. Если среднее артериальное давление должно было снизиться на 10 мм рт. ст., механизм положительной обратной связи вызовет вторичное снижение давления на 20 мм рт. ст., которое в свою очередь вызовет дальнейшее снижение уже на 40 мм рт. ст. Другими словами, каждое изменение будет вызывать последующее изменение, значение которого будет в два раза больше. Следовательно, среднее артериальное давление будет неуклонно понижаться, пока не последует смерть. Этот процесс показан на кривой *В* рис. 53.4.

Наоборот, механизм положительной обратной связи с приростом, равным 0,5, также будет увеличивать любое изменение среднего артериального давления, но эти увеличения не обязательно приведут к смерти. Например, если артериальное давление внезапно понизилось на 10 мм рт. ст., механизм положительной обратной связи вызовет вторичное, дополнительное падение давления на 5 мм рт. ст. Это понижение в свою очередь спровоцирует дальнейшее понижение давления на 2,5 мм рт. ст. Этот процесс будет продолжаться, сходя на нет, пока артериальное давление не приблизится к своему нормальному значению.

Среди наиболее важных механизмов положительной обратной связи, которые четко прослеживаются во

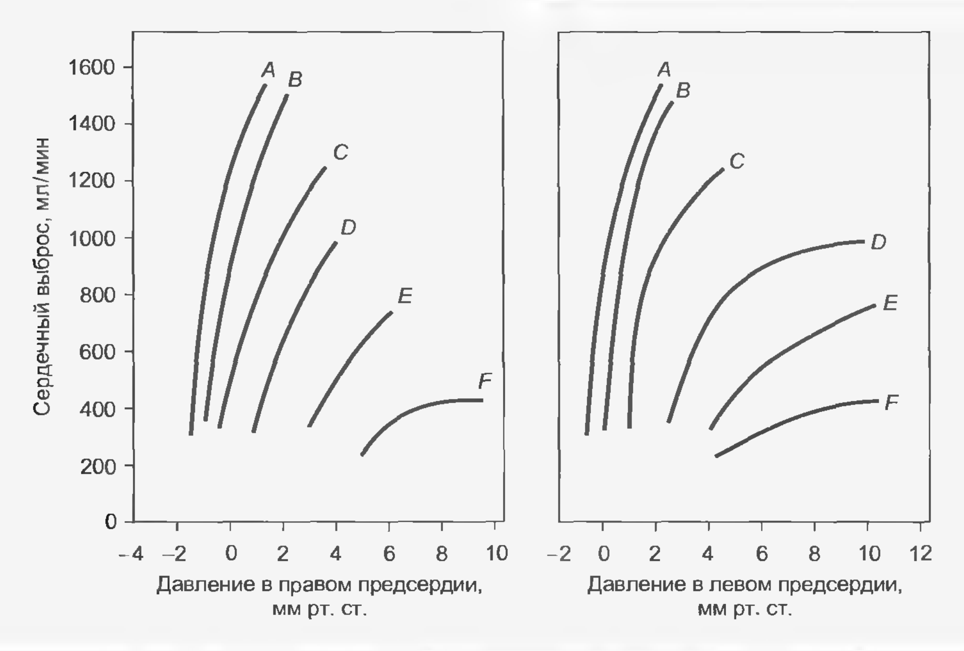


Рис. 53.8. Функциональные кривые для правого и левого желудочков на протяжении геморрагического шока. Кривые *А* представляют собой контрольные функциональные кривые; *В* — 117 мин; С — 247 мин; *D* — 280 мин; *Е* — 295 мин; *F* — 310 мин после начала кровотечения (из Crowell J.W., Guyton A.C.: *Am. J. Physiol.* 203:248, 1962)

время кровотечения, можно назвать: 1) сердечную недостаточность; 2) ацидоз; 3) угнетение ЦНС; 4) нарушение свертываемости крови; 5) угнетение ретикулоэндотелиальной системы.

Сердечная недостаточность

Роль сердечной недостаточности в развитии шока при кровотечении противоречива. Все исследователи соглашаются, что она развивается на конечной стадии, но мнения относительно ее важности на ранних стадиях геморрагической гипотензии расходятся. Сдвиги вправо функциональных кривых желудочков, отражающих их функцию (рис. 53.8), являются экспериментально подтвержденным доказательством прогрессирующего угнетения сократительной способности миокарда во время кровотечения.

Гипотензия, вызванная кровотечением, уменьшает коронарный кровоток и тем самым угнетает функцию желудочков. Последующее уменьшение сердечного выброса ведет к дальнейшему понижению артериального давления, что является классическим примером действия механизма положительной обратной связи. Более того, уменьшение притока крови к периферическим тканям ведет к накапливанию сосудорасширяющих метаболитов. Их накопление уменьшает периферическое сопротивление сосудов и таким образом способствует дальнейшему снижению артериального давления.

Ацидоз

Нарушение кровоснабжения тканей при кровотечении влияет на обмен веществ во всех клетках тела. Уменьшение снабжения клеток кислородом ускоряет выработку молочной кислоты и других кислотных метаболитов в тканях. Кроме того, нарушение работы почек препятствует нормальному выделению избытка H^+, что вызывает общий метаболический ацидоз (рис. 53.9). Ацидоз угнетает сердечную деятельность (см. гл. 46), вызывая дальнейшее нарушение кровотока в тканях, а это в свою очередь еще более усиливает метаболический ацидоз. Также ацидоз уменьшает чувствительность сердца и резистивных сосудов к катехоламинам, находящимся в крови и высвобождаемых нервными окончаниями, что усиливает гипотензию.

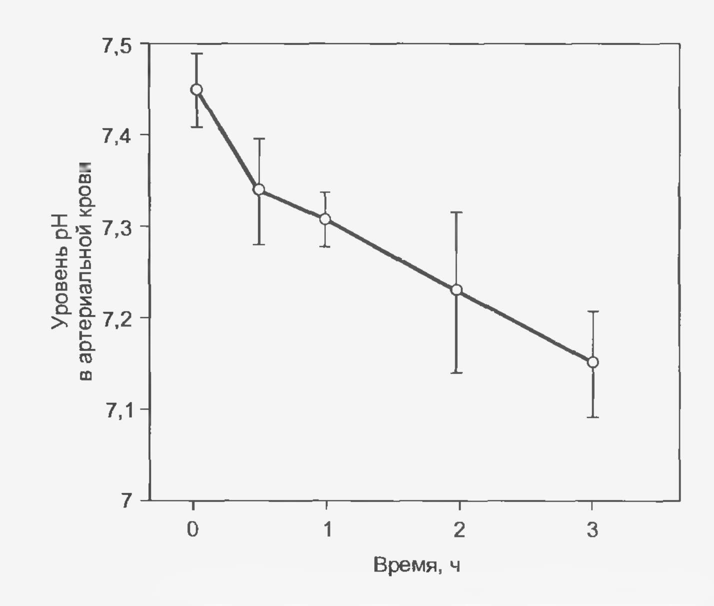


Рис. 53.9. Понижение уровня pH в артериальной крови (среднее ± SD) у группы из 11 подопытных собак, кровяное давление которых поддерживалось на уровне 35 мм рт. ст. с помощью кровопускания, начиная с нулевого значения времени (с изменениями из Markov A.K., Oglethorpe N., Young D.B., Hellems H.K.: *Circ. Shock.* 8:9, 1981)

Угнетение центральной нервной системы

Гипотензия, вызванная шоком, уменьшает снабжение мозга кровью. Умеренная ишемия мозга вызывает выраженную симпатическую стимуляцию сердца, артериол и вен, как было отмечено выше. Однако при сильной гипотензии сердечно-сосудистые центры ствола головного мозга в конечном счете угнетаются из-за нарушения мозгового кровообращения. В результате этого падает тонус симпатической нервной системы, что уменьшает сердечный выброс и снижает периферическое сопротивление. Последующее снижение среднего артериального давления усиливает нарушение кровоснабжения тканей мозга.

В ответ на те же воздействия, которые вызвали шок сосудистой системы, в ткань мозга или кровоток могут выделяться различные эндогенные опиоиды, такие как **энкефалины** и **β-эндорфин**. Опиоиды вместе с катехоламинами содержатся в секреторных гранулах мозгового вещества надпочечников и окончаниях нервных волокон симпатической нервной системы и вместе выделяются во время реакции организма на стресс. Тот же стресс заставляет аденогипофиз вырабатывать β-эндорфин и адренокортикотропный гормон (АКТГ). Опиоиды угнетают центры в стволе головного мозга, которые запускают ряд автономных компенсаторных адаптивных механизмов при кровопотере, наличии в крови эндотоксинов и других стрессах, вызывающих шок. Напротив, антагонист опиоида **налоксон** улучшает сердечно-сосудистую функцию и помогает организму перенести различные виды шока.

Нарушения свертываемости крови

Изменения свертываемости крови после кровотечения обычно проходят две фазы. Начальная фаза повышенной свертываемости крови сменяется вторичной фазой уменьшения свертываемости крови и фибринолиза. Вначале тромбоциты и лейкоциты прикрепляются к эндотелию сосудов, и сгустки крови внутри сосудов **(тромбы)** развиваются уже через несколько минут после начала сильного кровотечения. Кровь свертывается на всем протяжении малых кровеносных сосудов.

Затем процессы начальной фазы ускоряются в связи с выделением тромбоксана A_2 из различных ишемических тканей. Тромбоксан A_2 вызывает агрегацию тромбоцитов. Чем больше тромбоцитов агрегировано, тем больше выделяется тромбоксана A_2 и, следовательно, вовлекается еще больше тромбоцитов. Этот вид положительной обратной связи усиливает и пролонгирует свертывание крови. Смертность от ряда типичных процессов, вызывающих шок, значительно снизилась после того, как начали применять антикоагулянты, такие как гепарин.

Ретикулоэндотелиальная система

При геморрагической гипотензии угнетается функция ретикулоэндотелиальной системы. Деятельность фагоцитов ретикулоэндотелиальной системы модулируется **опсоническим протеином**. Опсоническая активность плазмы понижается во время шокового состояния организма, что может частично являться причиной угнетения функции ретикулоэндотелиальной системы. В результате ухудшается функционирование антибактериальных и антитоксиновых защитных механизмов. Эндотоксины, всегда присутствующие в нормальной бактериальной флоре кишечника, постоянно попадают в циркуляцию. Обычно они обезвреживаются ретикулоэндотелиальной системой, главным образом в печени. При угнетении ретикулоэндотелиальной системы эти эндотоксины вторгаются в общую циркуляцию. *Эндотоксины вызывают мощное генерализированное расширение сосудов главным образом за счет синтеза изоформы оксида азотсинтазы (nitric oxide synthase) в гладких мышцах кровеносных сосудов всего тела.* Значительное расширение сосудов усугубляет изменения в гемодинамике, вызванные потерей крови.

В дополнение к своей роли в обезвреживании эндотоксинов макрофаги при шоке вырабатывают множество веществ-посредников, играющих роль в механизме шока. В число таких медиаторов входят кислые гидролазы (acid hydrolases), нейтральные протеазы (neutral proteases), кислородные свободные радикалы (oxygen free radicals), некоторые факторы свертывания крови и производные арахидоновой кислоты (arachidonic acid derivatives) — простагландины (prostaglandins), тромбоксаны (tromboxans) и лейкотриены (leukotrienes). Макрофаги также выделяют ряд **монокинов** (monokines), которые регулируют температуру, промежуточный метаболизм, выработку гормонов и работу иммунной системы.

53.2.3. Взаимодействие механизмов положительной и отрицательной обратной связи

Кровотечение вызывает множество сбоев в работе сосудистой системы и обменных процессах. Как мы видим, некоторые из этих изменений можно компенсировать, другие — нет. Некоторые из механизмов обратной связи имеют высокий прирост, другие — низкий. Более того, вклад любого отдельного механизма варьирует в зависимости от силы кровотечения. Например, при незначительной кровопотере среднее артериальное давление остается в пределах нормы, несмотря на увеличение стимуляции барорецепторов. При бóльших потерях крови, когда среднее артериальное давление опускается ниже 60 мм рт. ст. (т. е. ниже пороговой активности барорецепторов), дальнейшее понижение не связано с рефлексами с барорецепторов. Следовательно, ниже такого критического уровня роль барорецептивных рефлексов равна нулю или близка к нему.

Как правило, при небольших кровопотерях прирост механизмов отрицательной обратной связи высокий, тогда как прирост механизмов положительной обратной связи низкий. Картина меняется на противоположную при более сильных кровотечениях. Приросты различных механизмов складываются алгебраически. Возникнет или нет порочный цикл, зависит от того, превысит ли единицу сумма приростов механизмов поло-

жительной и отрицательной обратной связи. При сильных кровопотерях, конечно, более вероятен общий прирост больше единицы. Поэтому для предотвращения появления порочного цикла серьезные кровотечения должны лечиться быстро и интенсивно, предпочтительно с помощью переливания цельной крови, пока процесс не стал необратимым.

Резюме

Физическая нагрузка

1. При ожидании физической нагрузки влияния блуждающих нервов на сердце подавляются, а симпатическая нервная система активируется командами из расположенных выше отделов ЦНС. В результате увеличиваются частота сердечных сокращений, сила сокращений миокарда и сопротивление региональных сосудов.

2. При выполнении физических упражнений увеличивается сопротивление сосудов кожного покрова, почек, внутренних органов и мышц, не участвующих в выполнении физических упражнений. Сопротивление сосудов работающих мышц заметно уменьшается. Общий эффект — это выраженное снижение общего периферического сопротивления сосудов. Изменение сопротивления вместе с вспомогательным насосным действием сокращающихся скелетных мышц ведет к заметному увеличению венозного возврата.

3. Увеличение частоты сердечных сокращений и сократительной способности миокарда, вызванные активацией симпатических нервов сердца, дают возможность сердцу перемещать кровь через малый и большой круги кровообращения, таким образом увеличивая сердечный выброс. Систолический объем возрастает мало. Поглощение и извлечение кислорода из крови мышцами увеличивается, систолическое и среднее кровяное давление незначительно возрастают.

4. Так как температура тела при физической нагрузке повышается, сосуды кожного покрова расширяются. Однако, когда при интенсивной физической нагрузке частота сердечных сокращений достигает своего максимального значения, сосуды кожи суживаются. Это увеличивает объем циркулирующей крови, но вызывает еще большее повышение температуры тела и чувство сильной усталости.

5. Фактором, ограничивающим выполнение организмом физических упражнений, является доставка крови к работающим мышцам.

Кровотечение

1. Острая потеря крови вызывает гемодинамические изменения: тахикардию, гипотензию, общее сужение артериол и вен.

2. Острая кровопотеря приводит в действие ряд механизмов отрицательной обратной связи (компенсаторных механизмов): барорецептивные и хеморецептивные рефлексы, реакцию на умеренную ишемию мозга, реабсорбцию тканевой жидкости, секрецию эндогенных сосудосуживающих веществ и задержку воды и электролитов почками.

3. Острая кровопотеря также приводит в действие механизмы положительной обратной связи (декомпенсаторные механизмы): сердечную недостаточность, ацидоз, угнетение ЦНС, нарушения свертываемости крови и угнетение ретикулоэндотелиальной системы.

4. Результат острой кровопотери зависит от баланса и взаимодействия механизмов положительной и отрицательной обратной реакции.

Вопросы для повторения

1. Какие основные изменения в работе сердечно-сосудистой системы происходят во время физической нагрузки?

2. Что является ограничивающим фактором при выполнении интенсивных физических упражнений, например, при беге на длинные дистанции или плавании? Почему?

3. Перечислите основные компенсаторные реакции на потерю крови.

4. Какие факторы усугубляют воздействие кровопотери на гемодинамику?





АНДРЕЙ КАМКИН ИРИНА КИСЕЛЕВА

Раздел VIII

МЕХАНОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ В СЕРДЦЕ



ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В СЕРДЦЕ

Механоэлектрическая обратная связь в сердце представляет собой механизм, при котором механические изменения в миокарде приводят к изменению в нем электрических процессов. Возникает так называемая механоиндуцированная деполяризация мембраны кардиомиоцитов, которая, достигая порога, вызывает экстрапотенциалы действия, что ведет к различным нарушениям частоты и ритма сердечной деятельности.

Под механоэлектрической обратной связью в сердце подразумевают процесс, при котором любые изменения механической активности сердца приводят к изменению в нем электрических процессов. Механические факторы, модулирующие электрическую активность сердца — это растяжение миокарда и/или изменение его сократительной активности. Еще в 1915 г. Ф. А. Бейнбридж (F. A. Bainbridge) показал, что растяжение правого предсердия вызывало учащение ритма сердца у крыс. Это подразумевало, что механическая стимуляция должна вызывать электрические изменения в клетках и соответственно изменения частоты сокращений сердца.

Исследование возможной связи между механическими явлениями в миокарде и электрическими процессами было начато примерно в 1940-х гг. в работах, направленных на изучение связи между изменениями растяжения сердечной мышцы и возникновением электрического импульса. На этих начальных этапах исследований было показано преобразование механического стимула в сердце в электрический сигнал.

Вопрос о связи между механическими и электрическими явлениями в сердце был впервые четко сформулирован в 1968 г. в работе М. Дж. Лэба (M. J. Lab): есть ли механическая обратная связь в сердце? Ответ на этот вопрос был получен в экспериментах различных авторов, причем эти исследования продолжаются и в настоящее время.

Одними из главных структур, ответственных за механическую чувствительность клеточных мембран, являются механосенситивные ионные каналы (МСК). На уровне клеточной мембраны наличие МСК позволяет понять механочувствительность клетки и ее роль в механизме механоэлектрической обратной связи. МСК активируются при растяжении, и это означает, что возможность их перехода в открытое состояние возрастает по мере увеличения растяжения клеточной мембраны. Наличие МСК, реагирующих на локальную деформацию мембраны кардиомиоцитов, показано в работах ряда авторов. В настоящее время показано и участие МСК в механизме механоэлектрической обратной связи.

Еще один путь трансформации механического стимула в электрический сигнал — это изменение концентрации свободного внутриклеточного кальция $[Ca^{2+}]_{in}$, что может изменить движение ионов как через потенциалуправляемые, так и через кальций-сенситивные ионные каналы мембраны кардиомиоцитов. Изменение входящего (преимущественно кальциевого) тока, выходящего калиевого тока, тока утечки и, наконец, работы натрий-кальциевого насоса в конечном итоге приведет к сдвигам мембранного потенциала кардиомиоцитов.

Среди изменений электрических свойств миокарда при его растяжении или изменении силы сокращений по механизму механоэлектрической обратной связи можно схематически выделить следующие: 1) деполяризация мембраны; 2) изменение продолжительности потенциала действия монофазного потенциала действия кардиомиоцита главным образом за счет иного протекания процесса реполяризации на разных их уровнях, часто проявляющейся в развитии stretch-induced depolarization (SID) или механоиндуцированной деполяризации; 3) изменение возбудимости и времени протекания фаз рефрактерности; 4) изменение скорости проведения возбуждения; 5) модуляции сократительной функции сердца. В результате может меняться частота сердечной деятельности или возникают аритмии.

В целом, в здоровом и больном сердце механоэлектрическая связь работает следующим образом. В результате механического воздействия кардиомиоциты несколько деполяризуются. Происходит изменение формы потенциалов действия, что особенно проявляется в изменениях фазы реполяризации. На уровне 50 или 90 % амплитуды потенциала действия в фазу реполяризации появляется так называемая механоиндуцированная деполяризация. Появление механоиндуцированной деполяризации связано с работой МСК и, в частности, с катионнеселективной проводимостью, в основе которой лежит проводимость для ионов натрия. Механоиндуцированная деполяризация при достижении порога ведет к возникновению экстрапотенциалов действия, что ведет к экстрасистолии, а при длительной механоиндуцированной деполяризации — и к фибрилляции. В здоровом сердце этот механизм, включающийся при растяжении ткани, работает в области максимальных физиологических границ растяжения, и обратим после снятия растяжения. В патологических условиях, например, при гипертрофии миокарда, малейшее растяжение ткани приводит к механоиндуцированной деполяризации в результате повышения чувствительности ткани к механическому стрессу и увели-

чению тока через механосенситивные ионные каналы. Это связано с экспрессией механосенситивных ионных каналов, в результате чего увеличивается плотность каналов и, следовательно, амплитуда максимального тока через эти каналы. Чувствительность кардиомиоцитов к растяжению сердечной ткани повышается также с возрастом животного или человека.

Далее мы рассматриваем эти процессы и их механизмы в допустимых для учебника деталях.

Резюме

1. Помимо электромеханического сопряжения в сердце существует механоэлектрическая обратная связь.

2. Принципиальный механизм механоэлектрической обратной связи определяется работой механосенситивных каналов и, по-видимому, изменением внутриклеточной концентрации свободного кальция.

Вопросы для повторения

1. Что подразумевается под механоэлектрической обратной связью в сердце?

2. Какие эксперименты легли в основу изучения механоэлектрической обратной связи и в чем они заключались?

3. Какая структура мембраны ответственна за механическую чувствительность кардиомиоцитов?

4. Какие процессы, происходящие при действии механического фактора на сердечную мышцу, вызывают изменения ее электрической активности?

5. Как происходит трансформация механического стимула в электрический сигнал при изменении концентрации свободного внутриклеточного кальция?



МЕХАНОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ В СЕРДЦЕ. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Рассматривается роль механоэлектрической обратной связи в здоровом и больном сердце на уровне организма человека. Наряду с модулирующим влиянием на электрические процессы в здоровом сердце механоэлектрическая обратная связь может проявляться и в условиях патологии и вести к нарушениям сердечной деятельности.

Исследования многих авторов показали, что растяжение миокарда — это важный предрасполагающий фактор в патогенезе предсердных аритмий, таких как, например, предсердная фибрилляция, предсердная пароксизмальная тахикардия.

55.1. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ КРАТКОВРЕМЕННОГО МЕХАНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СЕРДЦЕ

Развитие аритмий у больных с растяжением предсердий или при увеличении их размеров хорошо известно в клинике. Однако описаны клинические случаи, когда механически индуцированная аритмия возникала и у пациентов с отсутствием патологического растяжения предсердий или увеличения их размеров. В обоих случаях предсердия подвергались механическому раздражению в условиях введения катетера в сердце. По мнению авторов, механическое воздействие вызывало открытие МСК на мембране предсердных кардиомиоцитов. Возникающие при этом ионные токи смещали мембранный потенциал к пороговой величине, что способствовало появлению внеочередного потенциала действия.

Таким образом, острое механическое воздействие может вызывать экстрасистолы как у здорового человека, так и у человека с сердечной патологией.

55.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ ДЛИТЕЛЬНОГО МЕХАНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СЕРДЦЕ

Клинические наблюдения относительно аритмогенного воздействия острого растяжения дополнены большим количеством данных, полученных на пациентах с различными формами нарушения сердечного давления или объемных перегрузок, которые показывают, что хронические механические перегрузки могут увеличивать способность сердца к развитию аритмий. Это проиллюстрировано высокой частотой проявления нарушений ритма у пациентов с гипертонией, застойной сердечной недостаточностью и дилатационной кардиомиопатией и инфарктом миокарда. Точно так же хроническое растяжение камер сердца, как полагают, вносит вклад в развитие фибрилляции предсердий.

Именно поэтому особого внимания требует изучение роли и механизмов механоэлектрической обратной связи при заболеваниях, не только ведущих к острому растяжению предсердий, но и способствующих медленному хронически развивающемуся увеличению их размеров, когда измененные морфологические структуры предсердий могут играть важную роль в проявлениях механоэлектрической обратной связи и в возникновении предсердных аритмий. Например, появление предсердных тахиаритмий часто наблюдают в условиях патологии, ведущей к увеличению размеров предсердий, которое развивается иногда постепенно в течение многих лет.

В условиях изменения силы сокращений миокарда и длины сердечной мышцы механоэлектрическая обратная связь приводит к развитию механоиндуцированной деполяризации вследствие открытия МСК, что обусловливает появление спонтанной активности. Из приведенных выше данных можно предположить, что в условиях хронически растянутого, увеличенного предсердия активация механоэлектрической обратной связи является одной из важных составляющих механизма развития аритмий, хотя все еще необходимы дальнейшие клинические и экспериментальные исследования в этой области.

К подобным заболеваниям, длящимся годы, прежде всего относится инфаркт миокарда, при котором нарушение кровообращения приводит к значительным структурным изменениям, начинающимся остро, вследствие нарушения кровоснабжения миокарда, и приводящим затем к нарушению его сократительной активности и гемодинамическим сдвигам. Это, в свою очередь, обусловливает медленно развивающиеся структурные изменения всех отделов сердца. Инфаркт миокарда — это глобальная системная патология всего сердца. Инфаркт миокарда приводит к структурным, биохимическим и электрофизиологическим изменениям не только в зоне инфаркта, но и в областях миокарда, не затронутых инфарктом. Эти процессы продолжаются длительное время после острого нарушения коронарного кровотока и носят название **ремоделинг**. В период образования рубца некротическая ткань рассасывается, происходит формирование коллагеновой сети. Утончение и растяжение инфарктной зоны приводит к нарушению его сократительной активности,

а затем и к гемодинамическим сдвигам, постепенно захватывающим в той или иной степени и здоровые отделы сердца. Дилатация, а затем и гипертрофия развиваются в участках миокарда, не затронутых инфарктом, и продолжаются после формирования рубца.

Увеличение при инфаркте миокарда пред- и постнагрузки инициирует каскад событий, ведущих, в конечном итоге, к электрофизиологическим изменениям в разных отделах сердца вследствие механоэлектрической обратной связи. И в этих условиях растяжение миокарда той или другой камеры сердца через МСК может вызвать механоиндуцированную деполяризацию мембраны кардиомиоцитов, и эта деполяризация может быть причиной нарушения ритма сердечной деятельности.

Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} — другой путь возникновения аритмии или других патологических процессов при механических воздействиях на миокард в условиях патологии. Изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} под влиянием механических факторов – диастолического растяжения или собственно сокращения — вследствие проявления механоэлектрической обратной связи было подтверждено экспериментально. Длительное поддержание повышенной концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в патологических условиях может привести и к осцилляциям концентрации Ca^{2+} и обусловить колебания потенциала покоя и развитие аритмии. Уменьшение в этих условиях периодов рефрактерности и проявление механоэлектрической обратной связи могут также способствовать развитию аритмии по механизму реентри.

Изменения рефрактерности при повышении давления в предсердии наблюдали и у больных. Показано, что в условиях изменения гемодинамической нагрузки в постинфарктном сердце наблюдаются и фенотипические изменения кардиомиоцитов не только в зоне инфаркта или прилежащих к ней тканях, но и в других, не затронутых некротическим процессом, отделах сердца. Параметры потенциалов действия гипертрофированного миокарда из неинфарктной области изменены по сравнению с параметрами действия здорового сердца.

Известно, что в гипертрофированном миокарде аритмии возникают более легко, чем в здоровом сердце. Возможно, что в механизм генерации этих аритмий вовлечена и механоэлектрическая обратная связь, которая может модулировать электрические процессы на мембране этих фенотипически измененных клеток в условиях изменившейся нагрузки на миокард в разные сроки после нарушения коронарного кровотока.

Кроме того, местные патологии стенки желудочка, идущие, например, по типу «систолического выпирания», которые часто сопровождают инфаркт миокарда, также, по-видимому, являются фактором, предрасполагающим сердце к развитию желудочковой аритмии.

Таким образом, острое механическое воздействие может вызывать экстрасистолы у человека, в то время как хроническое растяжение сердечных тканей, по-видимому, скорее предрасполагает сердце к развитию постоянных аритмий. Потенциальные механизмы и причинные взаимосвязи, так же как клиническое значение этих процессов, изучаются.

55.3. МЕХАНИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ АСИСТОЛИИ

Вопрос о том, как восстановить сократительную активность при остановке сердца без вскрытия грудной клетки, интриговал многие поколения врачей. В 1920 г. появилось первое сообщение, что единичный удар в грудь мог восстановить пульс, определяемый пальпацией у пациента в период внезапной остановки желудочков сердца при приступе Морганьи — Адамса — Стокса.

В конце 1930-х гг. в России был разработан метод внешней электрической стимуляции путем разряда электрической емкости, который доказал свою эффективность для устранения фибрилляции или для сердечной стимуляции в период отсутствия сокращения желудочков. Однако было отмечено, что, если эта электрическая стимуляция не применялась в период от одной до трех минут после остановки сердца, возобновление нормальной сердечной деятельности было маловероятно. Этот период мог быть значительно продлен в случае применения ритмичного сдавления грудной клетки с целью периодических сжатий сердца и поддержания циркуляции крови (непрямой массаж сердца). В начале 1960-х гг. эти наблюдения позволили рекомендовать метод непрямого сердечного массажа как успешный прием для восстановления сердечных сокращений или вывода больных из состояния фибрилляции.

Механизмы, которые лежат в основе эффекта непрямого массажа сердца, были исследованы, и проведено сравнение с применявшимся ранее прямым массажем сердца. Было отмечено, что механическое воздействие непрямого массажа сердца достаточно высоко как на больных людях, так и на лицах без патологии сердечно-сосудистой системы, у которых нарушение ритма произошло в результате несчастного случая. Однако гемодинамический эффект даже оптимально выполненного непрямого массажа сердца ограничен диапазоном от $^1/_4$ до $^1/_3$ нормального вентрикулярного выброса.

Примерно в то же самое время предположили, что непрямой массаж сердца вызывает сокращение желудочков. Наблюдения показали, что ритмичные удары, приложенные к груди пациентов при остановленных желудочках, позволяют инициировать их единичные сокращения или вызвать начало желудочковых сокращений.

Эти, вызванные механически, сердечные сокращения имеют больший гемодинамический эффект, чем внешнее сжатие, и использовались для того, чтобы под-

держать сознание пациентов во время асистолии желудочков, вызванной приступом Морганьи—Адамса - Стокса. В одном случае этот метод был применен к пациенту периодически в течение 90 мин для поддержания необходимого уровня циркуляции.

Таким образом, хроническое растяжение сердечных тканей, по-видимому, скорее предрасполагает сердце к развитию постоянных аритмий.

55.4. ПРЕКАРДИАЛЬНЫЙ УДАР КАК МЕТОД СНЯТИЯ ТАХИАРИТМИИ/ФИБРИЛЛЯЦИИ

Известно много сообщений относительно успешного применения прекардиальных ударов как средства запуска сердца при асистолии. Показано, что единичный удар в грудь также мог быть эффективен для снятия желудочковой тахикардии. Как продемонстрировано на рис. 55.1, удар, приложенный к более низкой части грудины, может восстанавливать синусовый ритм, вызывая преждевременное сокращение, которое прерывает механизм, вызвавший тахикардию.

Очевидно, что выбор времени для запуска такого вызванного механически сокращения очень важен для успеха вмешательства. Однако предположение, что несвоевременное механическое воздействие привело бы к желудочковой фибрилляции, не было подтверждено, кроме случаев с существованием предыдущей тяжелой аноксии. Описан случай, когда применение удара в грудь пациенту с тахиаритмией вызвало эктопическую экстрасистолу, сопровождаемую коротким приступом более быстрых сокращений желудочков. Это было, однако, успешно преобразовано в нормальный ритм синусного узла применением второго удара в грудь немедленно после первого.

Эффективность механической стимуляции зависит от характера аритмии. Вентрикулярная тахикардия является особенно чувствительной к механическому вмешательству. В среднем, у трети пациентов она может эффективно сниматься механическим воздействием. Однако, если удары в грудь синхронизированы с *R*-волной ЭКГ, степень успеха механического преобразования аритмий у пациентов может быть увеличена.

Для решения проблемы выбора момента удара были разработаны механические стимуляторы, которые могли запускаться с помощью электронной системы с обратной связью. Это оборудование контролирует выбор времени механической стимуляции и ее силу. С использованием механического удара достаточно надежно осуществлялась желудочковая стимуляция у 10 пациентов (девять из них страдали от различных нарушений сердечного ритма, включая фибрилляцию предсердий, а один пациент. прошедший гемодинамическое исследование, имел нормальный синусный ритм), имеющих тахикардию или фибрилляцию. Кроме того, было обнаружено, что порог для механически вызванного возбуждения желудочков с их последующим сокращением у человека лежит в диапазоне от 0,04 до 1,5 Дж. Это типичный уровень величины энергии, используемой для внешней дефибрилляции (2—4 Дж/кг массы тела) или трансвенозной дефибрилляции предсердий.

Так как желудочковой фибрилляции приблизительно в 90 % случаев предшествует тахикардия, необходимо лучше аргументировать возможность использования более ранней механической стимуляции для восстановления желудочковой тахикардии, чем это в настоящее время делается.

Сообщения об относительно успешном снятии желудочковой фибрилляции ударом в грудь относительно редки по сравнению с эффективным лечением с помощью управляемой механической стимуляции желудочковых аритмий. Во всех опубликованных случаях механическая стимуляция применялась в первый момент развития желудочковой фибрилляции или на грани перехода желудочковой тахикардии в фибрилляцию, или в пределах первых 10 с после ее начала, как это подтверждено ЭКГ, а иногда — регистрацией артериального давления. Пример успеха применения удара в грудь в ранние сроки для прекращения желудочковой фибрилляции приведен на рис. 55.2. Кривая, приведенная на рисунке, иллюстрирует, что механическое воздействие может устранить раннюю желудочковую фибрилляцию. Следовательно, целесообразно дальнейшее исследование применения этой процедуры в ранней стадии асистолии или остановки сердца в результате развития фибрилляции.

Очевидно, что возможность применения механической стимуляции как средства возвращения к жизни пациентов, страдающих от развития желудочковой тахикардии, в условиях стационара ограничена, так как для лечения доступно высокоспециализированное оборудование. Кроме того, хотя удар в грудь может быть

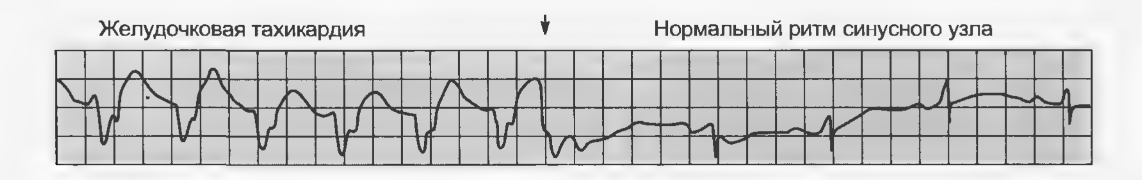


Рис. 55.1. Регистрация ЭКГ у пациента с желудочковой тахикардией. Нормальный ритм синусного узла был восстановлен единственным ударом (показано стрелкой) в нижнюю часть грудины (по Pennington J. E., Taylor M. D., Lown B. 1970. Chest thump for ventricular tachycardia. *New England Journal of Medicine*, 283:1192—1195)

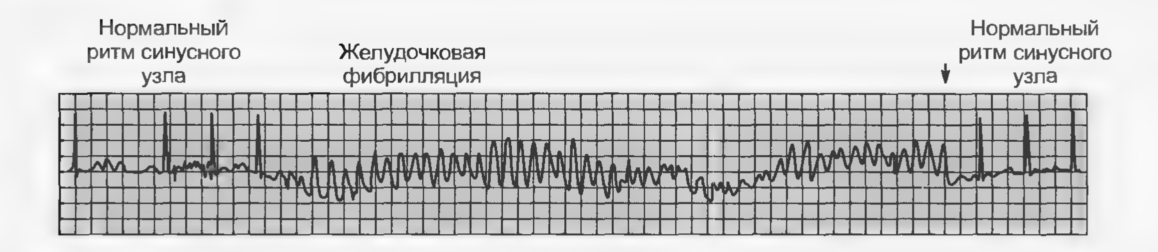


Рис. 55.2. Регистрация ЭКГ у пациента, чья ранняя желудочковая фибрилляция была прекращена единичным ударом в грудь (показано стрелкой) (по Barren J. S. 1971. Chest thumps and the heart beat. *New England Journal of Medicine*. 284:393)

очень эффективен в целях прекращения тахиаритмий, это все же достаточно грубое воздействие. Помимо этого метод механической стимуляции сердца может оказывать отрицательное психологическое влияние в случаях применения к пациентам, находящимся в сознании, а сильное механическое воздействие может травмировать ткани сердца.

Однако вышеупомянутые клинические наблюдения показывают, что механическая стимуляция прекардиальных областей груди способна восстанавливать нормальный сердечный ритм, особенно в случаях желудочковой тахикардии, и предотвращать потерю сознания и развитие фибрилляции. Прекардиальный удар является простым и легко доступным типом вмешательства, что может гарантировать более серьезное рассмотрение его как средства для снятия желудочковой тахикардии, особенно во внебольничных условиях.

55.5. ВНУТРИСЕРДЕЧНАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ КАК МЕТОД ПРЕКРАЩЕНИЯ ТАХИАРИТМИИ/ФИБРИЛЛЯЦИИ

В 1930-е гг. появилось сообщение о том, что механическая стимуляция несокращающегося левого желудочка путем введения иглы шприца (без препарата) в аорту может вызывать внеочередное сокращение желудочков, сопровождаемое восстановлением нормального ритма синусного узла, и полностью восстановить деятельность сердца. Точно так же механическая «стимуляция иглой» правого ушка сердца была успешно применена для восстановления ритмичных сокращений сердца, находящегося в состоянии асистолии.

Позже эффект внутриполостной стимуляции сердца катетером систематически изучали у пациентов, проходящих диагностическую катетеризацию. Было обнаружено, что стимуляция предсердий и желудочков кончиком катетера была эффективна для прекращения предсердной тахикардии разного типа. Метод, однако, не оказал никакого положительного влияния на фибрилляцию предсердий.

В последнее время появились сообщения о преобразовании фибрилляции предсердий в нормальный синусный ритм в результате введения катетера в v. jugular. Процедура была выполнена для того, чтобы получить доступ для взятия крови через центральную вену у пациента с хронической фибрилляцией предсердий. Механическое возбуждение правого предсердия наконечником катетера вызывало спонтанное преобразование патологического ритма в нормальный синусный ритм без осложнений.

Таким образом, механическая стимуляция сердца внутрисердечными катетерами в период диагностических вмешательств может быть полезным средством для механического прекращения предсердных и желудочковых аритмий (которые могут развиваться как побочные эффекты диагностической процедуры).

55.6. СНЯТИЕ АРИТМИЙ УВЕЛИЧЕНИЕМ ВНУТРИГРУДНОГО ДАВЛЕНИЯ

Есть несколько сообщений о прекращении предсердной и желудочковой форм тахикардий, связанных с расширением камер сердца, посредством повышения внутригрудного давления при кашле или во время пробы Вальсальвы.

При пробе Вальсальвы пациент пытается с силой выдыхать воздух при закрытой голосовой щели. Это увеличивает внутригрудное давление, уменьшает венозный приток к сердцу и способствует уменьшению размеров сердца, что подтверждается эхокардиографией, а следовательно, может приводить к прекращению желудочковой тахикардии (рис. 55.3). Уменьшение размеров желудочков, вероятно, является причинным фактором в прекращении аритмии, поскольку уменьшает избыточное растяжение стенки и устраняет механические источники аритмогенеза, как это обнаружено в экспериментальных исследованиях. Снятие аритмии обычно временное, поскольку в течение нескольких сердечных циклов после завершения пробы Вальсальвы начальный уровень сердечного наполнения восстанавливает растяжение миокарда и ведет к восстановлению аритмий (см. рис. 55.3).

Альтернативное объяснение положительного эффекта пробы Вальсальвы может быть основано на потенциальном улучшении коронарной циркуляции в условиях повышенного артериального давления и рефлек-

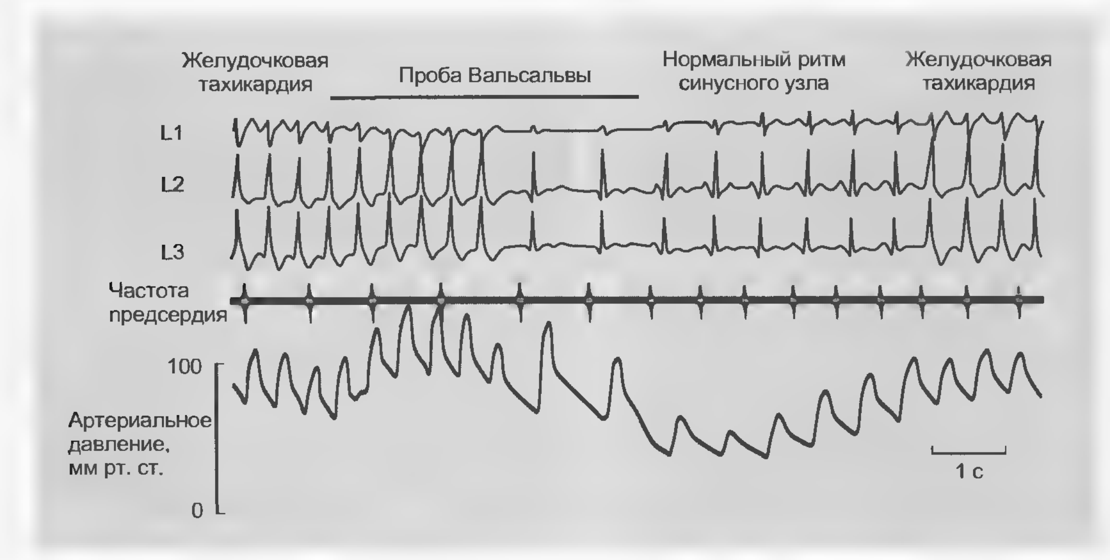


Рис. 55.3. Временное снятие желудочковой тахикардии при помощи пробы Вальсальвы, выполненной в течение периода, отмеченного наверху, что ведет некоторое время к нормальному ритму синусного узла. L1 к L3: регистрация ЭКГ. (Более подробно см. текст.) (по Waxman M.B., Wald R.W., Finley J.P., Bonet J.F., Downar E., Sharma A.D. 1980. Valsalva termination of ventricular tachycardia. *Circulation*. 62:843—851)

торной вазодилатации коронарных сосудов, осуществляемой через парасимпатическую нервную систему. Однако увеличение артериального давления наблюдается только в течение начальной стадии пробы Вальсавы, в то время как ритм синусного узла часто восстанавливается в более поздней стадии и поддерживается против фона уменьшения артериального давления (в сравнении с уровнями тахикардии, см. рис. 55.3). Кроме того, желудочковая тахикардия обычно возобновляется на фоне возвращения артериального давления крови к исходным величинам (до вмешательства).

Однако это не исключило бы положительный эффект рефлекторной коронарной вазодилатации. Также вызванное пробой Вальсальвы увеличение парасимпатического тонуса может вызывать подавление предсердно-желудочковой проводимости, которая может вносить вклад в устранение внежелудочковых аритмий. Однако эти механизмы должны были бы отсутствовать в пересаженном сердце, и все же, снятие желудочковой тахикардии во время пробы Вальсальвы наблюдалось и у реципиентов сердечных трансплантатов.

Таким образом, по-видимому, уменьшение сердечного объема может снимать вызванную механически тахиаритмию у человека.

Резюме

1. Кратковременное механическое воздействие на сердце может вызывать экстрасистолы как у здорового человека, так и у человека с сердечной патологией.

2. Хроническое растяжение сердечных тканей предрасполагает сердце к развитию постоянных аритмий.

3. Удар в грудь снимает аритмии.

4. Механическое воздействие на сердце внутрисердечными катетерами может приводить к восстановлению нормального ритма сердца.

5. Повышение внутригрудного давления (проба Вальсальвы) прекращает предсердную и желудочковую формы тахикардий, связанных с расширением камер сердца.

Вопросы для повторения

1. Как влияет кратковременное механическое воздействие на сердце?

2. Как влияет длительное механическое воздействие на сердце?

3. Что такое ремоделинг в сердце?

4. Как в клинических условиях можно снять тахиаритмию или фибрилляцию?

5. Как в клинических условиях можно запустить работу остановившегося сердца?

56 ГЛАВА МЕХАНОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ В ИЗОЛИРОВАННОЙ ТКАНИ СЕРДЦА

Длительное растяжение фрагмента ткани здорового сердца значительно увеличивало длительность потенциала действия (action potential duration — APD) на уровне 90 % фазы реполяризации (APD90), зарегистрированное микроэлектродами. Увеличение APD90 было следствием развития механоиндуцированной деполяризации (stretch-induced depolarization — SID). Увеличение растяжения ткани более 2 мН (т. е. за физиологические границы) вызывало появление дополнительных экстрапотенциалов действия. При патологии сердца чувствительность к механическому воздействию резко увеличивалась, т. е. значительно меньшее по величине растяжение препарата до 0,2 мН вызывало появление SID, что приводило к генерации дополнительных экстрапотенциалов действия. При увеличении растяжения препарата предсердия до 0,3 мН возникала фибрилляция. Гадолиний блокировал эти эффекты.

Ответы на поставленные в клинике вопросы на первом этапе могли дать только прямые электрофизиологические эксперименты, заключающиеся в растяжении ткани сердца и одновременной регистрации при помощи микроэлектродной техники биопотенциалов клеток этой ткани. Впервые это было сделано в конце XX в. в Германии международной рабочей группой, которой руководил профессор А. Камкин.

Детальное исследование влияния растяжения препарата клеток сердца на амплитуду и форму потенциала действия кардиомиоцитов было проведено на основе изучения APD на уровне 25, 50 и 90 % фазы реполяризации (APD25, APD50 и APD90). Величину растяжения оценивали с позиций измерения силы, которую развивает препарат ткани сердца в процессе сокращения (active force) и в промежутках между сокращениями (resting force). Международный термин active force можно было бы уподобить отечественному термину «сила сокращения миокарда», если под последним совершенно однозначно подразумевать ситуацию, при которой один конец фрагмента ткани жестко зафиксирован, а другой соединен с механоэлектрическим преобразователем. Что же касается термина resting force, то его аналог в отечественной литературе отсутствует. Именно поэтому во избежание путаницы мы используем далее международные термины.

В экспериментах на крысах было показано, что растяжение полоски правого предсердия здоровых животных до 2 мН вызывало небольшое укорочение APD50, но значительное увеличение APD90 (рис. 56.1). Рисунок демонстрирует влияние длительного растяжения полоски миокарда здоровых крыс на потенциал действия на трех различных уровнях фазы реполяризации. Из рисунка следует, что в условиях растяжения ткани APD25 не изменялась, APD50 была укорочена, в то время как APD90 значительно увеличивалась. Увеличение APD90 было следствием развития механоиндуцированной деполяризации (stretch-induced depolarization — SID). В противоположность ранней или задержанной автодеполяризации, SID, которая увеличивала APD90, не запускалась предыдущим потенциалом действия, т. е. SID была результатом растяжения клеток миокарда.

Дальнейшее увеличение растяжения ткани, превышающее 2 мН, вызывало появление дополнительных экстрапотенциалов действия (рис. 56.2). Экстрапотенциалы действия возникали исключительно на фоне SID. При этом амплитуда каждого экстрапотенциала была уменьшена, что совершенно типично для любого экстрапотенциала действия на фоне деполяризации мембраны. Эти, вызванные механически, изменения потенциала действия полностью исчезали при снятии растяжения препарата. Потенциал покоя, так же как и амплитуда потенциала действия, при растяжении препарата практически не менялись.

Наряду с модулирующим влиянием на электрические процессы в здоровом сердце механоэлектрическая обратная связь может эффективно проявляться также в условиях патологии и вести к нарушениям сердечной деятельности.

Как отмечалось в предыдущей главе, развитие аритмий у больных с растяжением предсердий или при увеличении их размеров хорошо известно в клинике. Более того, было показано, что давление в правом предсердии увеличивалось и его величина зависит от размеров инфаркта миокарда. При возникающей гипертрофии миокарда (т. е. при ремоделинге)

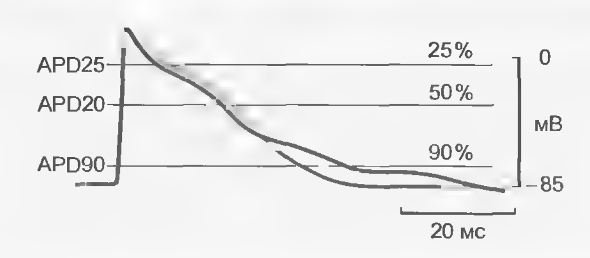


Рис. 56.1. Компьютерное наложение потенциалов действия (AP) кардиомиоцита предсердия крысы, полученных на фоне предрастяжения (1 мН) препарата (зеленая кривая) и на фоне дальнейшего растяжения препарата на 1,75 ± 0,04 мН (фиолетовая кривая) (по Kamkin A., Kiseleva I., Wagner K.-D., Leiterer K. P., Theres H., Scholz H., Cuenther J., Lab M. Mechano-electric feedback in right atrium after left ventricular infarction in rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000, 32, 645—477)

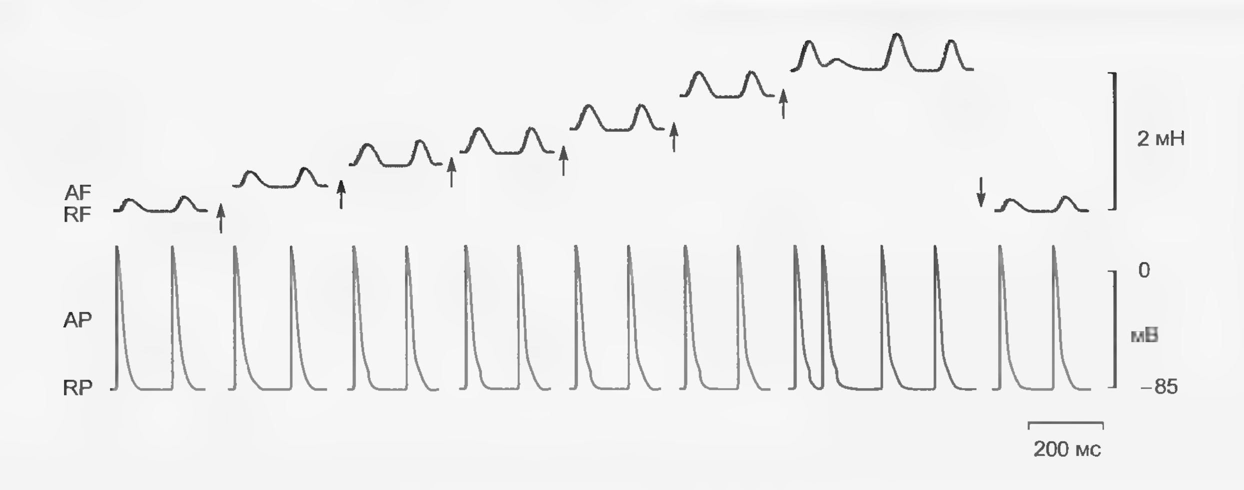


Рис. 56.2. Появление механоиндуцированной деполяризации (SID) и экстрапотенциалов действия (экстрапотенциалы обозначены фиолетовым цветом на нижней кривой) при увеличении силы растяжения препарата правого предсердия здоровой крысы до 2 мН (верхняя коричневая кривая). Символ «↑» показывает моменты растяжения препарата, а символ «↓» — момент возвращения величины растяжения препарата к исходному уровню. AF — active force, RF — resting force, RP — потенциал покоя, AP — потенциал действия (по Kamkin A., Kiseleva I., Wagner K.-D., Leiterer K.P., Theres H., Scholz H., Cuenther J., Lab M. Mechano-electric feedback in right atrium after left ventricular infarction in rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000, 32, 645—477)

увеличиваются размеры кардиомиоцитов как правого предсердия, так и левого желудочка после инфаркта. Изменения ультраструктуры миокарда касаются митохондрий, которые разбухают и разрушаются, разрушения и разбухания саркоплазматического ретикулума, отека и потери ясной структуры и характера миофиламентов. На этом фоне показано, что длительность потенциалов действия у кардиомиоцитов правого предсердия после инфаркта миокарда левого желудочка была увеличена. Удлинение потенциала действия — это одна из наиболее ярких черт, которые характеризуют гипертрофию миокарда.

Известно, что гипертрофированный миокард генерирует аритмии более легко, чем нормальная ткань.

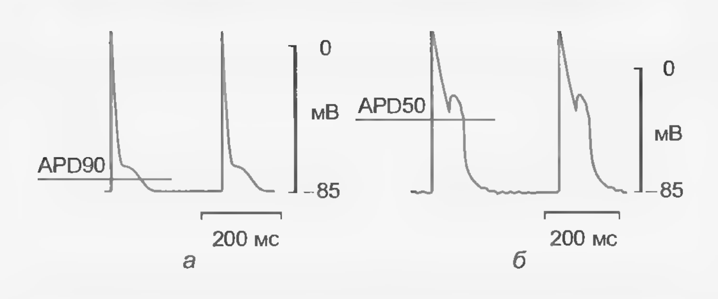


Рис. 56.3. Ремоделинг приводит к появлению двух типов потенциалов действия (action potential — AP) в предсердии, причем SID возникает на разных этапах фазы реполяризации. (*а*) Первый тип потенциала действия (AP), длительность которого менее 100 мс. Растяжение ткани приводит к увеличению APD90. (*б*) Второй тип потенциала действия, длительность которого более 100 мс, демонстрировал значительное увеличение в APD25, APD50 и APD90 по сравнению с контролем. В этом случае растяжение ткани приводило к увеличению APD50 (по Камкин А., Киселева И. Механоэлектрическая связь в здоровом сердце и сердце с некоторыми патологиями // Успехи физиологических наук. 2000. 31 (2). С. 51—78)

Было доказано, что в механизм генерации этих аритмий вовлечена и механоэлектрическая обратная связь, которая может модулировать электрические процессы на мембране этих фенотипически измененных клеток в условиях изменившейся нагрузки на миокард в разные сроки после нарушения коронарного кровотока.

После инфаркта миокарда в предсердиях обнаруживаются два типа потенциалов действия (рис. 56.3). Первый тип удлиненных потенциалов действия оказался подобным по величине APD25 и APD50 потенциалам действия контрольной группы, но был значительно удлинен на уровне APD90 (рис. 56.3, *а*). Второй тип показывал значительное увеличение в APD25, APD50 и APD90 по сравнению с контролем (рис. 56.3, *б*).

После инфаркта миокарда значительно меньшее по величине растяжение препарата (до 0.2 мН) по сравнению со здоровыми животными (до 2,0 мН) вызывало появление SID у того и другого типа потенциалов действия.

У потенциалов действия с удлинением на уровне APD90 SID появлялась именно на этом фоне фазы реполяризации (см. рис. 56.3, *а*). У потенциалов действия с удлинением на уровне APD50 SID наблюдались раньше: на том же фоне (см. рис. 56.3, *б*). При этом в случае первого типа потенциалов действия регистрировали появление экстрапотенциалов действия на уровне SID в фазу APD90. В случае второго типа потенциалов действия SID на фоне APD50 не развивалась в экстрапотенциал действия, поскольку приходилась на стадию абсолютной рефрактерности потенциала действия. Однако в этом случае SID на фоне APD50 меняла конфигурацию фазы реполяризации потенциала действия и повышала порог на уровне

APD90, что приводило к генерации на этом уровне экстрапотенциала действия.

На рис. 56.4 показана связь между SID на уровне APD90 и степенью растяжения препарата ткани сердца после инфаркта миокарда. Рис. 56.4, *а* иллюстрирует потенциалы действия, зарегистрированные при стандартном предрастяжении препарата, равном 1 мН. Хотя небольшое растяжение препарата (до 0,2 мН) в контрольной группе не вызывало SID, тот же самый уровень растяжения ткани у животных после инфаркта миокарда вызывал появление SID (рис. 56.4, *б*). Более того, увеличение растяжения вызывало SID, которая развивалась в дополнительные потенциалы действия (рис. 56.4, *в*). В этом случае экстрапотенциалы имели уменьшенную амплитуду потенциала действия, как это и ожидается при частично деполяризованной мембране. Растяжение препарата не изменяло APD25, APD50 была минимально укорочена в каждом эксперименте, в то время как APD90 была значительно увеличена. Необходимо подчеркнуть, что наблюдаемые изменения потенциалов в группе животных с инфарктом миокарда наступали при значительно меньшей степени растяжения препарата (0,2 мН) по сравнению с контролем (2 мН). Увеличение в APD90 было следствием появления SID. Дальнейшее растяжение, но опять значительно меньшее по величине, чем в группе здоровых животных, вызывало дополнительные потенциалы действия. Возвращение к исходной длине препарата демонстрировало полное исчезновение этих механозависимых изменений (рис. 56.4, *г*).

У потенциалов действия, где SID развивалась на уровне APD90, увеличение растяжения препарата более чем на 0,2 мН вызывало удлинение APD90 вследствие SID и дополнительные экстрапотенциалы действия. Эти дополнительные потенциалы могли даже привести к предсердной тахиаритмии, которую можно рассматривать как фибрилляцию, согласно регистрации отсутствия механической активности (рис. 56.5). У животных с инфарктом миокарда даже небольшое растяжение ткани (до 0,3 мН) приводило в одних случаях к тахиаритмии, а в других – к предсердной фибрилляции. Растяжение препаратов предсердия здоровых животных даже до 2 мН никогда не приводило к развитию этих явлений. Все механоиндуцированные изменения конфигурации потенциалов действия и ритма были полностью обратимы при снятии растяжения препарата. Развитие фибрилляции вследствие увеличения чувствительности кардиомиоцитов предсердия к растяжению характерно для препаратов предсердия инфарктных животных.

На рис. 56.6 представлена динамика развития одного экстрапотенциала действия в правом предсердии крысы после инфаркта миокарда левого желудочка при увеличении степени растяжения (*1*–*5*) препарата до 0,2 мН. Второй потенциал возникает при достижении SID критического уровня деполяризации (E_c = = –66,6 мВ).

Механоиндуцированные экстрасистолы и фибрилляция связаны с развитием SID, которая появляется на уровне APD90. Показано, что растяжение ткани прямо вызывает аритмию. Однако механизм, лежащий в основе этих аритмий, нуждался в дальнейших исследованиях на изолированных клетках.

SID, которая появляется на уровне APD90, соответствует поздней фазе реполяризации, где инактивация потенциалуправляемых Na^+-каналов уже исчезла. Сравнительно большие различия между мембранным потенциалом, принадлежащим APD90, и равновесным по-

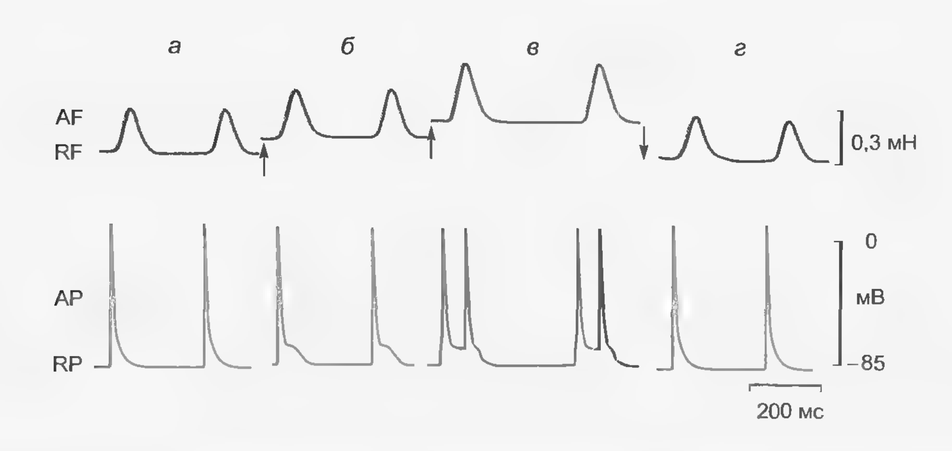


Рис. 56.4. Механоиндуцированная деполяризация на уровне APD90 клетки предсердия крысы после инфаркта миокарда левого желудочка. (*а*) Контрольная регистрация. (*б*) Небольшая величина растяжения препарата (0,2 мН) ведет к возникновению механоиндуцированной деполяризации. (*в*) Увеличение растяжения ведет к появлению экстрапотенциалов действия на фоне механоиндуцированной деполяризации. (*г*) Возвращение к исходному уровню растяжения ткани приводит к возвращению потенциалов к исходному состоянию. Верхние кривые (коричневые) — регистрация силы сокращения препарата, нижние кривые (зеленые) — регистрация биоэлектрической активности клетки. Символ «↑» показывает моменты растяжения препарата, а символ «↓» — момент возвращения величины растяжения препарата к исходному уровню. AF — active force; RF — resting force; RP — потенциал покоя: AP — потенциал действия электропотенциалы действия выделены фиолетовым цветом (по Kamkin A., Kiseleva I., Wagner K.-D., Leiterer K.P., Theres H., Scholz H., Guenther J., Lab M. Mechano-electric feedback in right atrium after left ventricular infarction in rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000, 32, 645—477)

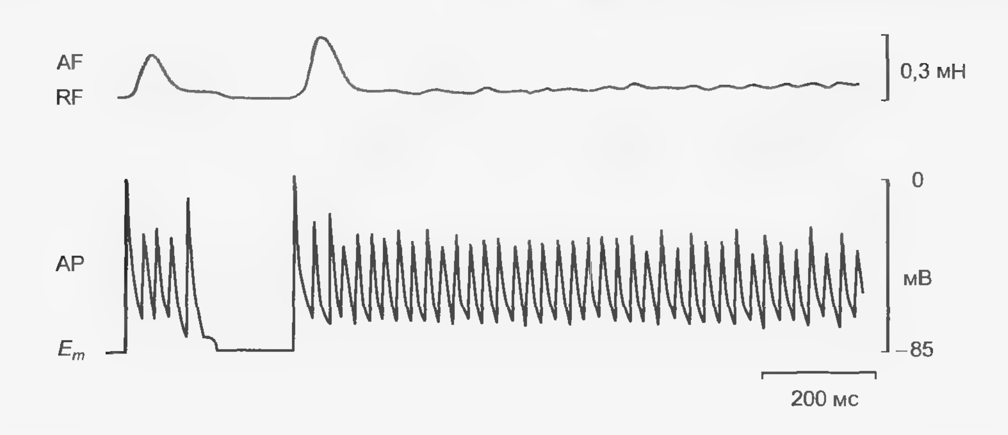


Рис. 56.5. Увеличение растяжения препарата более чем на 0,2 мН вызывало удлинение APD90 вследствие SID и дополнительные экстрапотенциалы действия вплоть до фибрилляции. Верхняя кривая — регистрация силы сокращения препарата; нижняя кривая — регистрация биоэлектрической активности клетки. AF — active force; RF — resting force; E_m — величина мембранного потенциала; AP — потенциал действия (по Kamkin A., Kiseleva I., Wagner K.-D., Leiterer K.P., Theres H., Scholz H., Cuenther J., Lab M. Mechano-electric feedback in right atrium after left ventricular infarction in rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000, 32, 645—477)

тенциалом для механосенситивных токов могут способствовать генерации развития эффективной движущей силы для токов, входящих через МСК, и соответственно способствовать развитию SID. Последняя на уровне APD90 может деполяризовать мембрану до уровня порога и вследствие активации быстрых Na^+-токов приводить к генерации дополнительных потенциалов действия.

У потенциалов действия, где SID развивалась на уровне APD50 (рис. 56.7), очень небольшое растяжение ткани, меньшее, чем 0,2 мН, увеличивало active force и вызывало появление SID на этом уровне, что значительно увеличивало само APD50 (рис. 56.7, *б*). Это увеличение APD50 приводило и к увеличению APD90, в то время, как APD25 оставалась неизменной. При данном типе ответа эти очень ранние SID никогда не развивались в дополнительные потенциалы действия. Вследствие увеличения продолжительности рефрактерного периода дополнительные потенциалы действия возникали позже, чем в предыдущем случае. Снятие растяжения ткани полностью устраняло эти механоиндуцированные изменения потенциала действия (рис. 56.7, *в*).

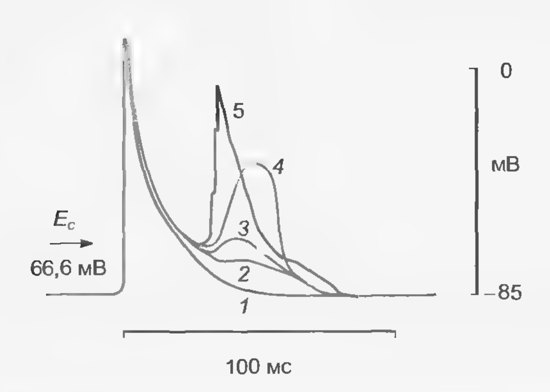


Рис. 56.6. Динамика преобразования механоиндуцированной деполяризации на уровне APD90 в потенциал действия (AP) при различных степенях (*1*—*5*) растяжения препарата в диапазоне от предрастяжения до 0,2 мН. E_c — критический уровень деполяризации, электропотенциал действия выделен фиолетовым цветом (по Kamkin A., Kiseleva I., Wagner K.-D., Leiterer K.P., Theres H., Scholz H., Cuenther J., Lab M. Mechano-electric feedback in right atrium after left ventricular infarction in rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000, 32, 645 — 477)

На рис. 56.8 представлена динамика развития одного экстрапотенциала действия кардиомиоцита правого предсердия инфарктной крысы при увеличении степени растяжения (*1*—*4*) препарата до 0,2 мН. Второй потенциал возникает после окончания периода абсолютной рефрактерности клетки при достижении в этот период критического уровня механоиндуцированной деполяризации (E_c = –67,7 мВ).

SID, которая развивается на уровне APD50, появляется в течение рефрактерного периода потенциала действия и приводит к появлению экстрапотенциалов в более поздние сроки.

В группе животных после инфаркта миокарда у потенциалов действия с SID на уровне APD90 и APD50 эта механоиндуцированная деполяризация была полностью подавлена введением в перфузионный раствор гадолиния в концентрации 40 мкМ. В этих концентрациях мембранный потенциал и амплитуда потенциала действия под влиянием гадолиния не менялись. Введение Gd^{3+} в подобных концентрациях, который обычно используют в качестве блокатора МСК, оправданно при работе с тканью, а не изолированными клетками. Кроме того, авторы показали, что гадолиний оказывал только небольшое влияние на сократительную активность препаратов. Регистрировали уменьшение active force до 95 % по сравнению с контролем, но, что особенно важно, влияние гадолиния на механическую активность препарата начиналось после подавления SID.

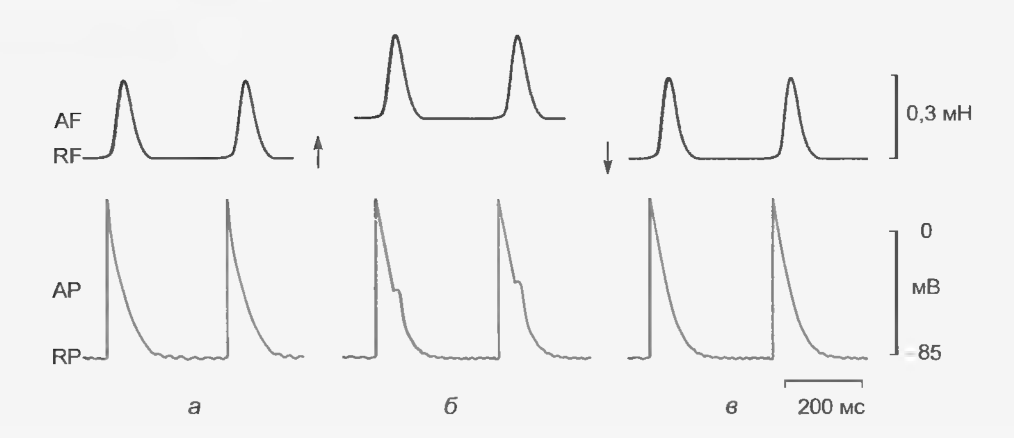


Рис. 56.7. Механоиндуцированная деполяризация на уровне APD50 клетки предсердия крысы после инфаркта миокарда левого желудочка. Небольшая величина растяжения препарата (0,2 мН) ведет к возникновению механоиндуцированной деполяризации. Увеличение растяжения не приводит к появлению экстрапотенциалов действия на фоне деполяризации. Снятие растяжения возвращает форму потенциала действия к исходной. Верхние кривые (коричневые) — регистрация силы сокращения препарата, нижние кривые (зеленые) — регистрация биоэлектрической активности клетки. Символ «↑» показывает моменты растяжения препарата, а символ «↓» — момент возвращения величины растяжения препарата к исходному уровню. AF — active force; RF — resting force; RP — потенциал покоя; AP — потенциал действия (по Kamkin A., Kiseleva I., Wagner K.-D., Leiterer K.P., Theres H., Scholz H., Cuenther J., Lab M. Mechano-electric feedback in right atrium after left ventricular infarction in rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000, 32, 645—477)

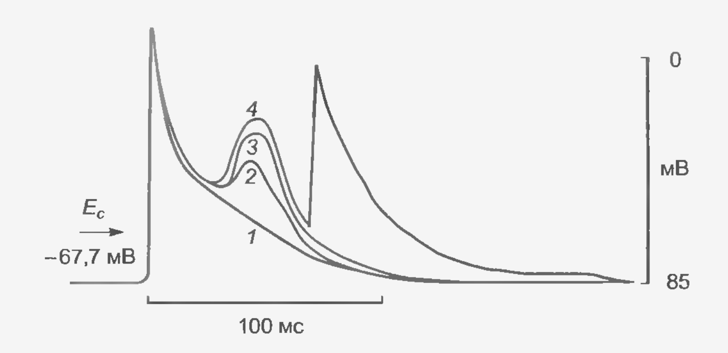


Рис. 56.8. Динамика появления механоиндуцированной деполяризации на уровне APD50 и его роль в формировании потенциала действия (AP) при различных степенях (*1*—*4*) растяжения препарата в диапазоне от предрастяжения до 0,2 мН. E_c — критический уровень деполяризации, экстрапотенциал действия выделен фиолетовым цветом (по Kamkin A., Kiseleva I., Wagner K.-D, Leiterer K.-P., Theres H., Scholz H., Cuenther J., Lab M. Mechano-electric feedback in right atrium after left ventricular infarction in rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000, 32, 645—477)

Таким образом, у гипертрофированного сердца, например после инфаркта миокарда, повышается чувствительность мембранного потенциала сердечных кардиомиоцитов к растяжению ткани и, по-видимому, это является причиной их предрасположенности к развитию предсердной аритмии.

Резюме

1. Растяжение изолированной ткани здорового предсердия в физиологических границах вызывает появление экстрасистолы.

2. Возникающий после инфаркта миокарда ремоделинг ведет к появлению двух типов потенциалов действия. Первый тип имеет длительность менее 100 мс и при растяжении ткани увеличивается APD90. Второй тип потенциала действия имеет длительность более 100 мс и в этом случае растяжение ткани увеличивает APD50.

3. При патологии сердца чувствительность к механическому воздействию резко увеличивается.

Вопросы для повторения

1. Нарисуйте компьютерное наложение кривых потенциалов действия кардиомиоцита предсердия крысы, полученных на фоне предрастяжения препарата и на фоне дальнейшего растяжения препарата.

2. Нарисуйте кривую, иллюстрирующую динамику преобразования механоиндуцированной деполяризации на уровне APD90 в потенциал действия при различных степенях растяжения препарата.

3. Нарисуйте кривую, иллюстрирующую динамику преобразования механоиндуцированной деполяризации на уровне APD50 в потенциал действия при различных степенях растяжения препарата.

4. Какой блокатор ингибирует механоиндуцированную деполяризацию?



57 ГЛАВА МЕХАНОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ У ИЗОЛИРОВАННЫХ КЛЕТОК СЕРДЦА

Механоэлектрическая обратная связь была изучена у изолированных кардиомиоцитов здоровых и больных сердец методом patch-clamp в конфигурации whole-cell посредством растяжения клеток. Изолированные кардиомиоциты отвечают на растяжение изменением величины потенциала покоя и длительности потенциала действия. При этом возникает механоиндуцированная деполяризация, которая может достигать порога и приводить к появлению экстрапотенциалов действия. Растяжение кардиомиоцита приводило к смещению в негативную область тока, возникающего при поддерживаемом потенциале. Увеличение степени растяжения кардиомиоцитов приводило к увеличению базового мембранного тока через МСК.

I_{SAC} был не чувствителен к замене хлорных ионов на аспартатные ионы или ионы фтора и, следовательно, должен определяться катионами. Замена внеклеточного Na^+ на большие катионы, например на TEA, NMDG или $Tris^+$, полностью устраняет I_{SAC}. Следовательно, I_{SAC} определяется входом ионов Na^+.

Показана зависимость величины I_{SAC} при одинаковой силе растяжения от возраста животного и наличия патологии сердца. Крайне высокая чувствительность клеток сердца больных людей к растяжению может быть обусловлена гипертрофией, которая возникает в процессе заболевания и экспрессии МСК.

Приведенные в предыдущей главе данные продемонстрировали феноменологические эффекты влияния растяжения ткани сердца на биоэлектрическую активность его клеток. Однако изучение механизмов, лежащих в основе этого явления, было возможно только на свежеизолированных кардиомиоцитах в условиях их прямого растяжения. Растяжение изолированных кардиомиоцитов встречало значительные методические сложности до тех пор, пока в конце XX — начале XXI в. в Германии международной рабочей группой, которой руководили профессор А. Камкин и профессор Г. Изенберг (G. Isenberg), впервые не была разработана уникальная методика растяжения этих клеток.

57.1. ИЗМЕНЕНИЕ ИОННЫХ ТОКОВ КАРДИОМИОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ РАСТЯЖЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ КЛЕТОК ЗДОРОВОГО И БОЛЬНОГО СЕРДЦА

Метод patch-clamp позволяет на изолированных клетках регистрировать их потенциалы или токи, или одиночные ионные каналы посредством специальной стеклянной пипетки (patch-пипетки), напоминающей микроэлектрод, но имеющей сопротивление не более 2 МОм. Кроме того, метод позволяет регистрировать ионные каналы с изолированного кусочка мембраны, который может быть расположен по отношению к отверстию пипетки либо внешней, либо внутренней стороной.

Несмотря на значительные экспериментальные сложности только методика прямого растяжения и сдавливания кардиомиоцита позволяет впрямую оценить механическое влияние на клетку, соотнесенное к реальному процессу ее растяжения и сжатия в целом сердце. Обычно эта методика сводится к тому, что кроме регистрирующей patch-пипетки к клетке на некото-



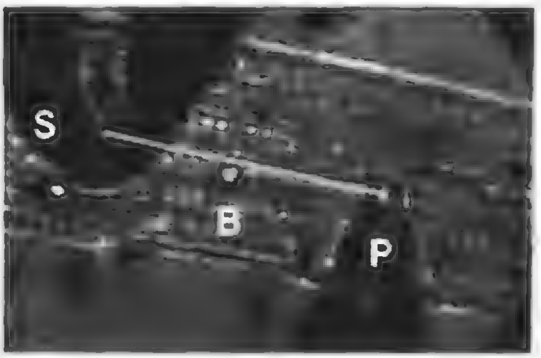


Рис. 57.1. Микрофотографии нерастянутого (верхняя панель) и растянутого (нижняя панель) кардиомиоцита. У нерастянутого кардиомиоцита расстояние между растягивающей пипеткой (S) и patch-пипеткой (P) равно 31 мкм. Расстояние между саркомерами до растяжения равно 1,83 мкм. У растянутого кардиомиоцита зона между S и P увеличена на 7 мкм. В этом случае расстояние между саркомерами равно 2,09 мкм. Для того чтобы оценить равномерность растяжения, на мембрану клетки нанесена бусинка (B). При растяжении клетки расстояние S—B и B—P увеличивается равномврно. Фотографии получены с увеличением ×100 с помощью имерсионного объектива. Калибровка дана на верхней фотографии (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Stretch-activated currents in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascular Res.* 2000, 48, 409—420)

ром расстоянии подводится другая, слегка оплавленная пипетка. После касания этой пипеткой клетки образуется хороший механический контакт (клетка «приклеивается» к оплавленному кончику этой пипетки). Микроманипулятор с цифровой индикацией, к которому подсоединена растягивающая пипетка, позволяет оценить степень растяжения клетки, а совмещение растягивающего блока с механоэлектрическим преобразователем дает представление о resting force и active force изолированного кардиомиоцита в условиях его растяжения. Одновременное с растяжением фотографирование клетки позволяет измерить длину саркомера как меру растяжения клетки до и в процессе растяжения (рис. 57.1).

Пример оригинальной кривой при регистрации ионных токов от изолированного кардиомиоцита желудочка в конфигурации whole-cell с раствором Тироде в перфузионной камере и patch-пипетке представлен на рис. 57.2.

Для получения этой кривой у кардиомиоцитов потенциал поддерживали на уровне –45 мВ и проводили его смещение импульсным током длительностью 140 мс до 0 мВ. На уровне поддерживаемого потенциала величиной –45 мВ регистрировали отсутствие тока через мембрану клетки. При смещении мембранного потенциала до 0 мВ регистрировали входящий ток $I_{Ca\text{-}L}$, т. е. ток через L-тип Ca^{2+}-каналов и далее, K^+-токи, в состав которых входит поздний I_L-ток. После окончания импульса электрического тока вновь регистрировали полное отсутствие тока через мембрану.

Поскольку ток через МСК — входящий ток, выходящие K^+-токи блокировали ионами Cs^+, а входящий Na^+-ток подавляли поддерживаемым на уровне –45 мВ потенциалом, и на этом фоне изучали изменение тока при поддерживаемом потенциале и поздний ток I_L.

На рис. 57.3 показаны оригинальные кривые, полученные методом patch-clamp в конфигурации whole-cell на кардиомиоците желудочка до его растяжения (синяя кривая) и после его растяжения (красная кривая). Из рисунка следует, что растяжение кардиомиоцита приводило к смещению в негативную область тока, возникающего при поддерживаемом потенциале. Это свидетельствует о наличии входящего тока через МСК.

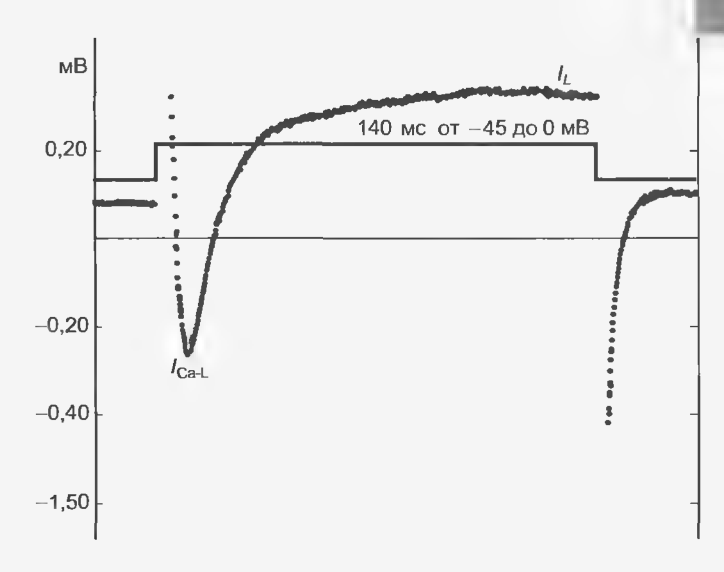


Рис. 57.2. Входящий Ca^{2+}-ток через L-тип Ca^{2+}-каналов ($I_{Ca\text{-}L}$) и выходящий K^+-ток рабочего кардиомиоцита мыши, зарегистрированный методом patch-clamp в конфигурации whole-cell при смещении мембранного потенциала до 0 мВ относительно поддерживаемого потенциала величиной –45 мВ. Поздний ток, исследуемый при растяжении клетки, обозначен как I_L и определяется на последних 10 мс смещающего потенциала. Na^+-ток подавлен поддерживаемым на уровне –45 мВ потенциалом (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Ion selectivity of stretch-activated cation currents in mouse ventricular myocytes. *Pflugers Arch. — Eur. J. Physiol.* (2003) 446:220—231)

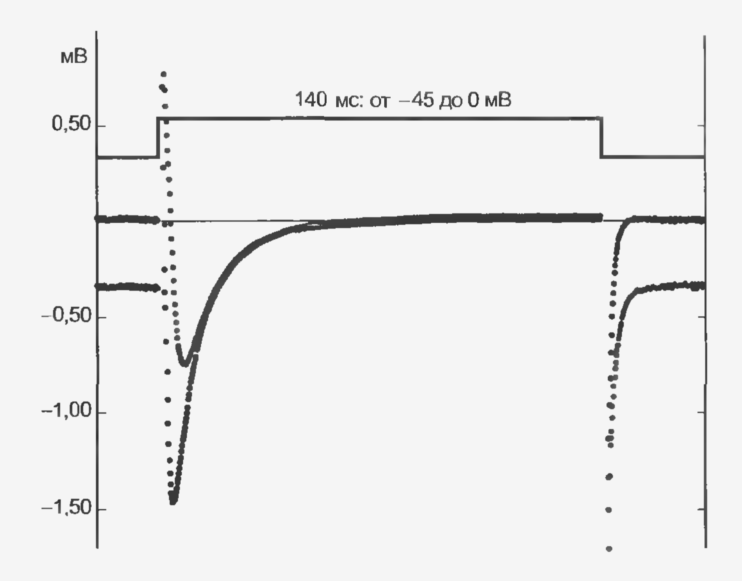


Рис. 57.3. Оригинальные кривые, полученные методом patch-clamp в конфигурации whole-cell на кардиомиоците левого желудочка морской свинки до его растяжения (синяя кривая) и после (красная кривая). Смещение тока при поддерживаемом потенциале показано стрелкой. На рисунке показан L-тип Ca^{2+}-тока и поздний ток (I_L), причем компонент K^+-тока в позднем токе подавлен ионами Cs. Na^+-ток подавлен потенциалом, поддерживаемым на уровне –45 мВ. Мембранный потенциал смещался от поддерживаемого потенциала (–45 мВ) до 0 мВ (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Stretch-activated currents in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascular Res.* 2000, 48, 409—420)

57.1.1. Влияние растяжения на потенциал покоя и потенциал действия изолированных кардиомиоцитов здоровых (молодых и старых) и больных животных и человека

На рис. 57.4 показана непрерывная регистрация биоэлектрической активности изолированного кардиомиоцита левого желудочка мыши в условиях его растяжения на 6 и 8 мкм, полученная методом patch-clamp в конфигурации whole-cell. Рисунок демонстрирует изменение потенциала покоя и потенциала действия клетки при ее дискретном растяжении. Кроме того, появляются экстрапотенциалы действия.

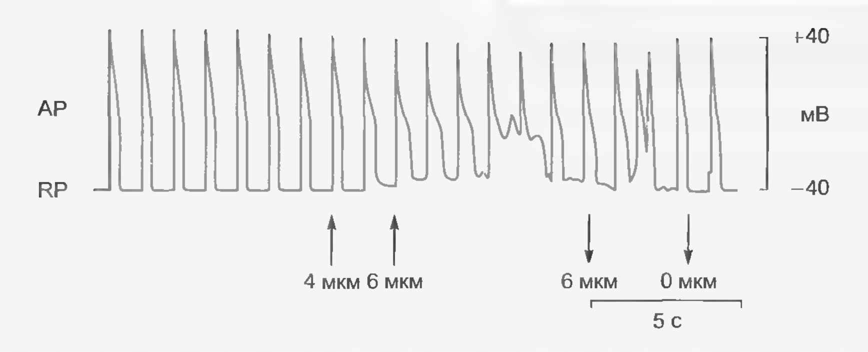


Рис. 57.4. Кривая влияния растяжения изолированного кардиомиоцита левого желудочка мыши на потенциал покоя и потенциал действия в условиях его растяжения, полученная методом patch-clamp в конфигурации whole-cell. Символ «↑» маркирует моменты увеличения растяжения клетки, а символ «↓» — моменты возвращения к исходному растяжению. RP — потенциал покоя; AP — потенциал действия (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Ion selectivity of stretch-activated cation currents in mouse ventricular myocytes. *Pflugers Arch. — Eur. J. Physiol.* (2003) 446:220—231)

В нормальном растворе Тироде с использованием patch-clamp в конфигурации whole-cell изолированные кардиомиоциты здорового желудочка морской свинки отвечают на растяжение изменением величины потенциала покоя и длительности потенциала действия. Показано, что растяжение на 2 и 4 мкм не меняет величину потенциала покоя и форму потенциалов действия кардиомиоцитов. Растяжение на 6 мкм деполяризует покоящуюся мембрану в среднем на 3 мВ (рис. 57.5, *а*), а растяжение на 8 мкм — в среднем на 6 мВ (рис. 57.5, *б*). Растяжение на 8 мкм удлиняет средние значения APD90 от 360 мс до 502 мс. Кроме того, растяжение на 8 и далее на 10 мкм запускает экстрапотенциалы действия, которые начинаются от диастолической деполяризации.

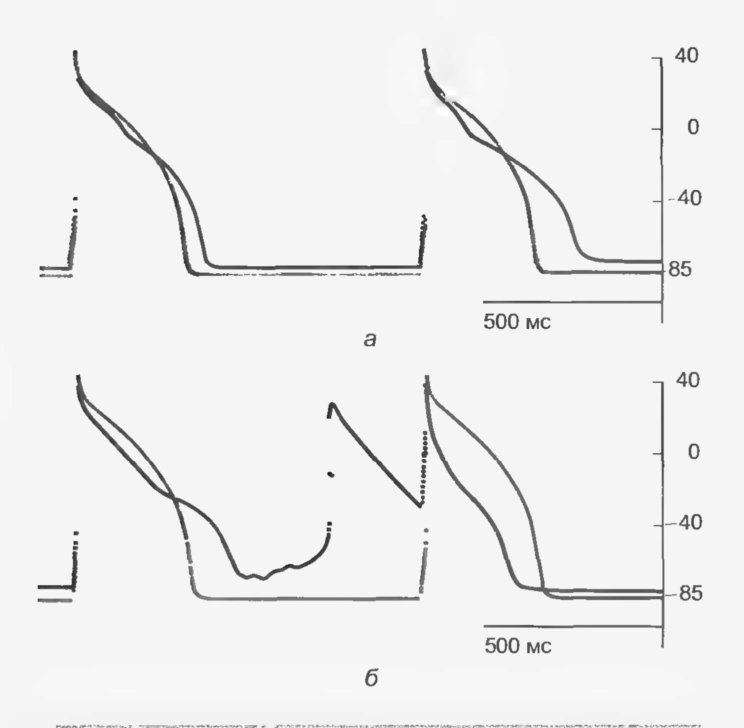


Рис. 57.5. Механоиндуцированная деполяризация мембраны изолированного кардиомиоцита, удлинение потенциала действия и возникновение экстрапотенциалов действия, зарегистрированные методом patch-clamp в конфигурации whole-cell. (*а*) Кардиомиоцит правого желудочка морской свинки, растянутый на 6 мкм (показаны изменение величины потенциала покоя и формы потенциала действия (красная кривая). (*б*) Кардиомиоцит правого желудочка морской свинки, растянутый на 8 мкм (показаны изменение величины потенциала покоя, формы потенциала действия и возникновение экстрапотенциала действия (красная кривая) (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Stretch-activated currents in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascular Res.* 2000, 48, 409—420)

Изолированные кардиомиоциты желудочков и предсердий сердца человека, перенесшего инфаркт миокарда, отвечают на растяжение подобно кардиомиоцитам морской свинки. Однако, чтобы получить сравнимые изменения в потенциале покоя и потенциале действия, механические стимулы для кардиомиоцитов больного человека должны быть в 2 или 4 раза меньше, чем у здорового сердца. Эта повышенная чувствительность изолированных кардиомиоцитов больного сердца к растяжению совпадает с данными, полученными при помощи микроэлектродного отведения от фрагментов ткани. Растяжение изолированного кардиомиоцита здорового молодого человека на 2 и 4 мкм не вызывает изменений в потенциале покоя и конфигурации потенциала действия. Как и у кардиомиоцитов морской свинки для получения эффекта необходимо растяжение, начинающееся от 6 мкм. Растяжение изолированной клетки человека, перенесшего инфаркт миокарда, только на 2 мкм деполяризует ее мембрану в среднем на 10 мВ. Кроме того, APD90, равная в среднем 341 мс до растяжения клетки, возрастает до 571 мс при растяжении ее на 2 мкм. Растяжение уменьшает APD25, но увеличивает APD90.

В нормальном растворе Тироде с использованием patch-clamp в конфигурации whole-cell растяжение изолированных кардиомиоцитов желудочков молодых крыс (в возрасте 3 мес) на 2 и 4 мкм не приводило к появлению деполяризации и изменению длительности потенциалов действия. При дальнейшем увеличении степени растяжения клетки деполяризация мембраны и удлинение потенциалов действия на уровне APD90 регистрировали у всех исследованных клеток. Так, растяжение кардиомиоцита на 8 мкм вызывало деполяризацию на 6 мВ и удлинение APD90 на 32 %. Аналогичное растяжение на 8 мкм кардиомиоцитов желудоч-

ков здоровых старых крыс (в возрасте 15 мес) вызывает значительно бо́льшую деполяризацию на 11 мВ и удлинение APD90 на 43 %. При этих величинах растяжения в ряде случаев спонтанно возникал экстрапотенциал действия. А растяжение кардиомиоцитов желудочков старых крыс (в возрасте 15 мес) со спонтанно развившейся гипертензией вызывало деполяризацию на 8 мВ и удлинение APD90 на 39 % уже при растяжении клетки на 2 мкм. У этих же животных растяжение клеток на 4 и 6 мкм во всех случаях вызывало экстрапотенциалы действия.

Таким образом, все исследования однозначно демонстрируют два основных процесса, к которым приводит прямое растяжение кардиомиоцитов как предсердий, так и желудочков, — механоиндуцированную деполяризацию мембраны и удлинение APD90. Оба процесса приводят к появлению экстрапотенциалов действия, если деполяризация мембраны (как сумма измененного потенциала покоя и механоиндуцированной деполяризации на уровне APD90) достигает критического уровня. Таким образом, изолированные кардиомиоциты предсердий и желудочков могут генерировать экстрапотенциалы действия и соответственно экстрасистолы в ответ на растяжение.

Важнейшим достижением приведенных работ являются данные о повышении чувствительности к растяжению у гипертрофированных кардиомиоцитов. Эти экспериментальные данные, выполненные на изолированных кардиомиоцитах, полностью подтверждают предшествующие публикации о повышении чувствительности клеток гипертрофированной ткани предсердий и желудочков к ее растяжению.

57.1.2. Модуляция базового мембранного тока растяжением клетки

У изолированных кардиомиоцитов потенциал фиксировали на уровне –45 мВ. В этих условиях увеличение степени растяжения кардиомиоцитов приводило к увеличению базового мембранного тока через МСК.

На рис. 57.6 *а, б, в, г* показано, что растяжение клетки здорового сердца на 6 мкм вызывало появление входящего через МСК тока величиной 0,16 нА и дальнейшее увеличение растяжения до 8, 10 и 12 мкм вызывало увеличение этого тока соответственно до 0,48, 0,80, 1,44 нА. Растяжение клеток здорового сердца на 2 и 4 мкм не приводило к какой-либо реакции со стороны МСК. (Растяжение клетки от исходного уровня до конечных значений происходило очень быстро и определялось только скоростью движения микроманипулятора.) У растянутой до определенного значения клетки I_{SAC} был постоянным в течение нескольких минут регистрации, т.е. инактивация или адаптация не наблюдалась (рис. 57.6, *д*). Отсутствие инактивации МСК в течение длительного растяжения было и у кардиомиоцитов больных сердец.

Влияние растяжения на временной курс базового мембранного тока в реальных физиологических условиях, т.е. когда и перфузионный раствор, и раствор в patch-пипетке содержит все необходимые для клетки ионы, показано на рис. 57.7, *а*. Обычно такая конфигурация растворов включает ионы K^+ и поэтому называется K^+_{in}/K^+_{out}-конфигурацией. Растяжение на 12 мкм меняет I_{hc} от +0,15 нА (начало синей кривой *C* на рис. 57.7, *а*) до – 0,65 нА (начало красной кривой *S* на рис. 57.7, *а*). Это свидетельствует о том, что растяжение индуцирует входящий ток, причем этот входящий ток равен –0,80 нА при –45 мВ. Этот ток представлен в виде дифференциальной кривой (начало зеленой кривой *D* на рис. 57.7, *а*), отражающей разность между кривыми *C* и *S*, и представляет собой истинный ток, текущий через МСК при растяжении кардиомиоцита. В течение ступеньки до 0 мВ растяжение смещает поздний ток (т.е. ток, регистрируемый в конце ступеньки) от 0,30 нА (синяя кривая *C* на рис. 57.7, *а*) до 0,50 нА (красная кривая *S* на рис. 57.7, *а*). Таким образом, механоиндуцированный дифференциальный ток равен +0,20 нА (см. рис. 57.7, *а*, зеленая кривая *D*). Из рисунка следует, что растяжение клетки резко уменьшает Ca^{2+}-ток через каналы L-типа ($I_{Ca,L}$), возникающий на фоне ступеньки до 0 мВ. Это связано с увеличением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} на фоне растяжения и, следовательно, снижения концентрационного градиента для ионов Ca^{2+}.

Модуляция растяжением вольт-амперной характеристики позднего тока I_l клетки приведена на рис. 57.7, *б*. До растяжения (синие треугольники, объединенные кривой) кривая имела типичную N-образную форму и пересекала ось потенциала при $E_0 = -74$ мВ, что соответствует потенциалу покоя клетки в условиях типичных растворов внешней и внутренней среды. Растяжение клетки на 6 мкм смещает величину позднего тока в более негативную область, а мембранный потенциал до –70 мВ, т.е. в более позитивную область (зеленые треугольники, объединенные кривой). Растяжение до 10 мкм смещает вольт-амперную характеристику клетки при негативных потенциалах в еще бо́льшую отрицательную область (красные треугольники, объединенные кривой) и деполяризует мембрану до 35 мВ. Значительное растяжение в 12 мкм практически устраняет N-образную форму вольт-амперной характеристики, увеличивая входящий ток в негативной области и деполяризуя мембранный потенциал до –20 мВ (коричневые треугольники, объединенные кривой).

Таким образом, и на клетках предсердий, и на клетках желудочков был выявлен базовый мембранный неселективный катионный ток I_{SAC}, который увеличивался при увеличении степени прямого растяжения клетки и уменьшался вплоть до полного исчезновения при снятии растяжения с клетки. Дальнейшие исследования были посвящены разделению этого базового тока I_{SAC} на компоненты.

Поскольку входящий ток при растяжении не может определяться ионами K^+, эти каналы были блокированы при помощи замены ионов K^+ во внешней и внутренней среде на ионы Cs^+. Это приводило, разумеется, к изменению формы вольт-амперной характеристики, но полностью сохраняло реакцию меха-

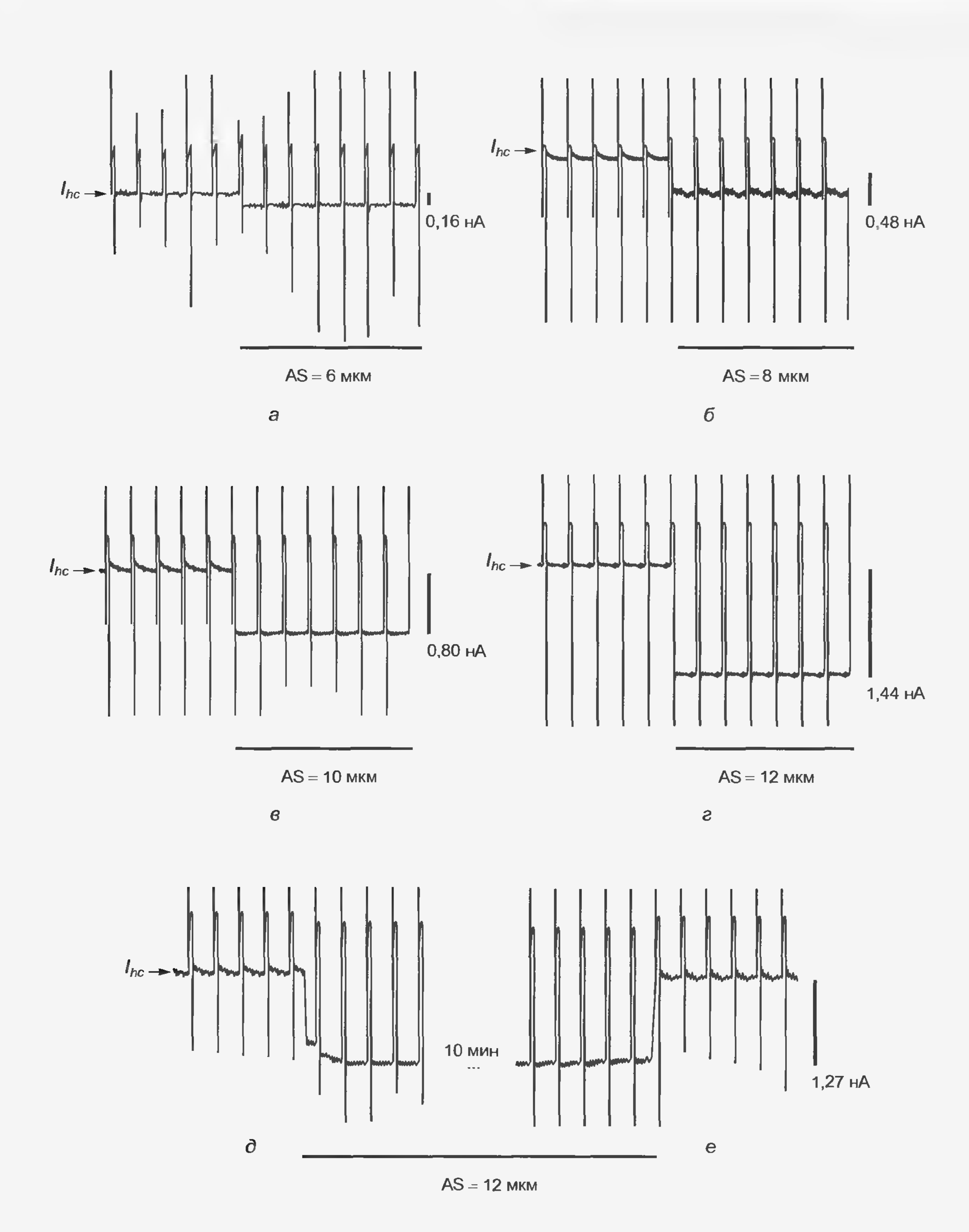


Рис. 57.6. Оригинальные кривые тока, зарегистрированного при растяжении кардиомиоцита желудочка мыши при поддерживаемом потенциале (holding potential), равном –45 мВ, с помощью самописца; K^+-ток не подавлен (K^+_{in}/K^+_{out}). На панелях *а*, *б*, *в*, *г* видно появление и увеличение механоиндуцированного тока (смещение линии вниз) при увеличении степени растяжения кардиомиоцита относительно holding current I_{hc} — тока, возникающего при поддерживаемом потенциале. Длительное растяжение не приводит к адаптации или инактивации механосенситивных ионных каналов. (*д*) Величина I_{hc}, регистрируемого при holding potential, показана стрелкой. Перпендикулярные линии представляют собой емкостной ток — артефакт раздражения. Сжатые в развертке прямоугольники на фоне всех регистраций представляют собой характерный для записи на самописце эффект изменения тока, вызванный смещением holding potential от –45 мВ до 0 мВ и наложение суммарных токов, которые при этом регистрируются (не видны из-за сжатия развертки). На фоне растяжения клетки величина смещения I_{hc} остается постоянна на протяжении всего периода регистрации. AS — ввличина искусственного растяжения кардиомиоцита (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Ion selectivity of stretch-activated cation currents in mouse ventricular myocytes. *Pflugers Arch. — Eur. J. Physiol.* 2003, 446: 220—231)

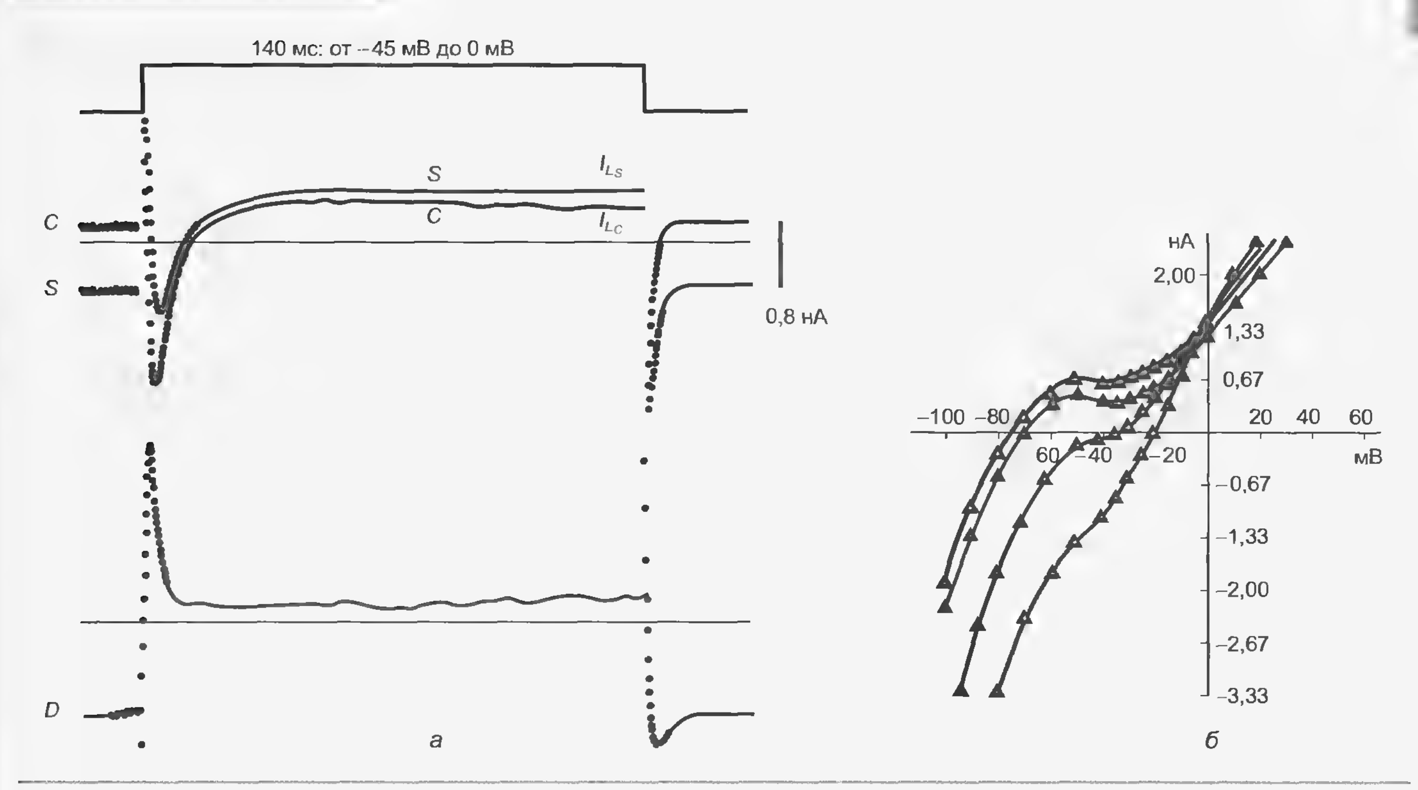


Рис. 57.7. Модуляция базового мембранного тока под действием растяжения изолированного кардиомиоцита желудочка морской свинки. I_K не подавлен, т. е. и в перфузионном растворе и в patch-пипетке находятся ионы K^+. (*а*) Растяжение на 12 мкм меняет I_{hc} (смещение начала красной кривой *S* относительно начала синей кривой *C*). В течение ступеньки до 0 мВ растяжение смещает поздний ток I_{Ls} (кривая *S* на уровне конца ступеньки) относительно исходного позднего тока I_{Lc} (кривая *C* на уровне конца ступеньки). Растяжение индуцирует входящий дифференциальный ток (зеленая кривая *D*). Растяжение клетки уменьшает Ca^{2+}-ток через каналы L-типа ($I_{Ca\text{-}L}$), возникающий на фоне ступеньки до 0 мВ. (*б*) Модуляция растяжением вольт-амперной характеристики позднего тока (I_L) кардиомиоцита. Кривая до растяжения клетки (синие треугольники) и при растяжении клетки на 6 мкм (зеленые треугольники), 10 мкм (красные треугольники), 12 мкм (коричневые треугольники) (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Ion selectivity of stretch-activated cation currents in mouse ventricular myocytes. *Pflugers Arch. — Eur. J. Physiol.* (2003) 446:220—231)

носенситивных ионных каналов клетки на растяжение.

У кардиомиоцитов животных и человека I_{SAC} во всех случаях был блокирован введением в перфузионный раствор 5 мкМ Gd^{3+}. На рис. 57.8, *а* представлен типичный пример изменения *I*–*V*-кривой кардиомиоцита человека до растяжения (синие треугольники, объединенные кривой) и при его растяжении (красные треу-

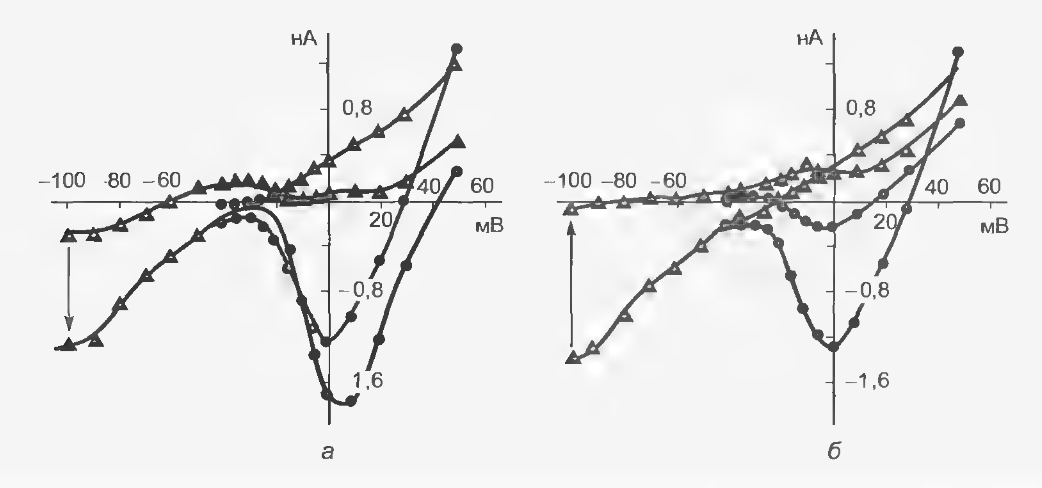


Рис. 57.8. Активация гадолиний-сенситивного неселективного катионного тока при растяжении на 4 мкм кардиомиоцита левого желудочка человека после инфаркта миокарда в условиях подавленного цезием калиевого тока. (*а*) *I* — *V*-кривые поздних токов, измеренных в конце 140 мс импульса (I_L — отмечены треугольниками), и *I* — *V*-кривые, характеризующие работу Ca^{2+}-каналов L-типа ($I_{Ca\text{-}L}$ — отмечены кружками). *I*—*V*-кривые мембранных токов до растяжения отмечены синими кривыми, а на фоне растяжения клетки на 4 мкм — красными кривыми. (*б*) Механоиндуцированный поздний (красные треугольники) и входящий ток $I_{Ca\text{-}L}$ (красные кружки) до и после добавления в перфузионный раствор 5 мкМ гадолиния (зеленые треугольники и кружки соответственно). Примечание: гадолиний, как это и должно быть, ингибирует входящий $I_{Ca\text{-}L}$ (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Stretch-activated currents in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascular Res.* 2000, 48, 409—420)

гольники, объединенные кривой). Смещение кривой вниз (показано стрелкой) в области отрицательных потенциалов свидетельствует о наличии входящего ионного тока через МСК. На рис. 57.8, *б* показано, как этот возникший ток (красные треугольники, объединенные кривой) блокируется при последующем добавлении на фоне растяжения в омывающий клетку 5 мкМ раствор Gd^{3+} (зеленые треугольники, объединенные кривой). Из рис. 57.8, *б* следует, что на фоне растяжения поздние токи, измеренные в отсутствие и в присутствии Gd^{3+}, пересекались при $E_{rev} = -1 \pm 4$ мВ. По линейной $I-V$-зависимости, величине E_{rev} и чувствительности к Gd^{3+} предполагают, что I_{SAC} — это ток, который течет через неселективные катионные МСК.

57.1.3. Ионная селективность I_{SAC}

У кардиомиоцитов желудочков замена во внеклеточном растворе 150 мМ NaCl на 75 мМ $CaCl_2$ выраженно уменьшает I_{SAC} при негативных потенциалах, однако не устраняет его совсем. На основании результатов можно предположить, что ионы кальция могут проникать через SAC, хотя их проницаемость значительно меньше, чем проницаемость для ионов натрия, и ионы кальция могут взаимодействовать с белками SAC каналов во время прохождения.

Как и ожидалось, для неселективных катионных каналов замена 150 мМ раствора внеклеточного Na^+ на раствор, содержащий большие катионы, например на 150 мМ раствор tetraethyl ammonium (TEA^+), N-methyl-D-glucosamine ($NMDG^+$) или $Tris^+$, практически полностью устраняет I_{SAC}, оставляя только компоненту, обеспечивающуюся проводимостью Ca^{2+}. При отсутствии во внешней среде этих ионов I_{SAC} устраняется полностью. Следовательно, механоиндуцированная деполяризация определяется входом Na^+ в клетку через stretch-activated channels (SAC).

У кардиомиоцитов ток, вызванный растяжением клетки, был не чувствителен к замене ионов хлора на аспартатные ионы или ионы фтора и, следовательно, I_{SAC} должен определяться катионами, а не ионами хлора. Применение блокатора хлорных каналов DIDS (0,1 мМ) также не действовало на I_{SAC}, демонстрируя тем самым, что Cl^- не вкладывает свой компонент в ток I_{SAC}, вызванный прямым растяжением клетки.

57.1.4. Принцип передачи механического сигнала на механосенситивные ионные каналы

Для определения принципа передачи механического сигнала на МСК внутриклеточно вводили соединения, разрушающие цитоскелет. Было показано, что у кардиомиоцитов животных и человека I_{SAC} во всех случаях подавлялся введением цитохалазина, деполимеризующего F-актин, из которого построены микрофиламенты (см. рис. 16.24). Таким образом, передача механической энергии на МСК требует неповрежденного цитоскелета и, следовательно, передается на МСК через цитоскелет, а не через бислой, как это предполагали ранее.

57.1.5. Зависимость механочувствительности кардиомиоцитов от возраста животного или человека и патологии сердца

Как было показано выше, у изолированных кардиомиоцитов здорового сердца амплитуда I_{SAC} увеличивалась с увеличением растяжения клеток. У клеток больных людей растяжение кардиомиоцита на 2 мкм вызывало ток I_{SAC}, равный примерно –116 пА, а растяжение клетки на 4 мкм вызывало I_{SAC}, равный –483 пА (рис. 57.9, *а*).

Для сравнения, у кардиомиоцитов здоровых сердец молодых морских свинок I_{SAC} вообще не возникал при растяжении на 2 и 4 мкм (см. рис. 57.9, *б*). При дальнейшем увеличении степени растяжения I_{SAC} регистрировали у всех исследуемых клеток. На растяжение величиной 6 мкм клетки отвечали возникновением I_{SAC} величиной до –300 пА, при растяжении на 8 мкм I_{SAC} был равен около –557 пА (см. рис. 57.9, *б*), а при растяжении на 10 мкм I_{SAC} был равен в среднем –1050 пА.

Таким образом, кардиомиоциты больных людей имеют несравнимо бóльшую чувствительность к растяжению, чем кардиомиоциты здоровых морских свинок. Высокая чувствительность к растяжению клеток больных людей может быть объяснена за счет гипертрофии, которая развивается при заболевании и экспрессии SAC.

Чтобы проверить, связана ли чувствительность кардиомиоцитов к растяжению с вентрикулярной гипертрофией, изучали эффект растяжения клеток здоровых молодых крыс, здоровых старых крыс и старых спонтанно гипертензивных животных (рис. 57.9, *в*). У гипертензивных крыс не было симптомов сердечной недостаточности, однако их сердца были гипертрофированы. Растяжение кардиомиоцитов желудочков здоровых молодых крыс (в возрасте 3 мес) на 2 и 4 мкм не приводило к появлению I_{SAC}. При дальнейшем увеличении степени растяжения клетки I_{SAC} регистрировали у всех исследованных клеток. Так, растяжение кардиомиоцита на 8 мкм индуцирует входящий ток величиной, примерно равной –269 пА (при поддерживаемом потенциале –45 мВ). Аналогичное растяжение на 8 мкм кардиомиоцитов желудочков здоровых старых крыс (в возрасте 15 мес) вызывает значительно больший I_{SAC}, равный около –460 пА. А растяжение кардиомиоцитов желудочков старых крыс (в возрасте 15 мес) со спонтанной гипертензией вызывает I_{SAC}, среднее значение которого равно –420 пА уже при растяжении клетки на 2 мкм. У этих же животных растяжение клеток на 4 мкм вызывало I_{SAC}, равный –1205 пА, а на 6 мкм I_{SAC}, равный –1500 пА.

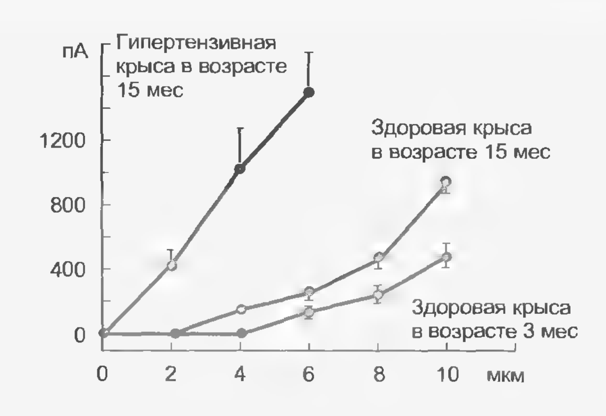
Графики зависимости величины I_{SAC} от степени растяжения кардиомиоцитов у здоровых и больных крыс представлены на рис. 57.10, а у человека – на рис. 57.11.

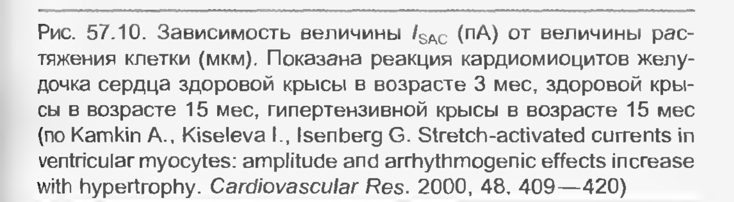
2 мкм
I_{hc}
4 мкм
I_{hc}
0,4 нА
5 с
Человек после инфаркта миокарда
а

2 мкм
I_{hc}
8 мкм
I_{hc}
0,4 нА
Молодая морская свинка
б

8 мкм
I_{hc}
Здоровая молодая крыса
8 мкм
I_{hc}
Здоровая старая крыса
2 мкм
I_{hc}
0,4 нА
Старая гипертензивная крыса
5 с
в

Рис. 57.9. Оригинальные кривые зарегистрированного тока до растяжения и при растяжении кардиомиоцитов при поддерживаемом потенциале (holding potential), равном –45 мВ, полученные на самописце; K^+-ток подавлен. (*а*) Кардиомиоциты желудочка сердца человека после инфаркта миокарда. (*б*) Кардиомиоциты желудочка сердца молодой морской свинки (в возрасте 3 мес). (*в*) Кардиомиоциты желудочка сердца крысы. Здоровая молодая крыса (в возрасте 3 мес) (верхняя кривая), здоровая старая крыса (в возрасте 15 мес) (средняя кривая), старая гипертензивная крыса (в возрасте 15 мес) (нижняя кривая). Примечание: на каждой кривой растяжение клетки с указанием степени растяжения отмечено линией сверху. Величина I_{hc}, регистрируемого при поддерживаемом потенциале, показана стрелкой. Перпендикулярные линии представляют собой емкостной ток — артефакт раздражения. Сжатые в развертке прямоугольники на фоне всех регистраций представляют собой характерный для записи на самописце эффект изменения тока, вызванный смещением holding potential от –45 мВ до 0 мВ и наложенные суммарные токи, которые при этом регистрируются (не видны из-за сжатия развертки) (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Stretch-activated currents in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascular Res.* 2000, 48, 409—420)




Рис. 57.10. Зависимость величины I_{SAC} (пА) от величины растяжения клетки (мкм). Показана реакция кардиомиоцитов желудочка сердца здоровой крысы в возрасте 3 мес, здоровой крысы в возрасте 15 мес, гипертензивной крысы в возрасте 15 мес (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Stretch-activated currents in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascular Res.* 2000, 48, 409—420)

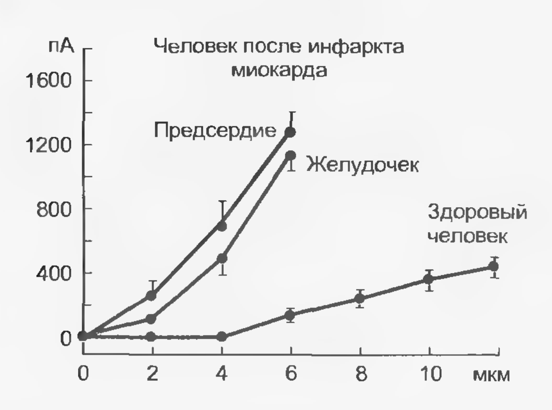


Рис. 57.11. Зависимость величины I_{SAC} (в пА) от величины растяжения клетки (в мкм). Показана реакция кардиомиоцитов желудочка сердца здорового молодого человека и кардиомиоцитов желудочков и предсердий старого человека после инфаркта миокарда (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Stretch-activated currents in ventricular myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascular Res*. 2000, 48, 409—420 и Kamkin A., Kiseleva I., Wagner K.-D., Bohm J., Theres H., Guenther J., Scholz H. Characterization of stretch-activated ion currents in isolated atrial myocytes from human hearts. *Pflugers Arch. — Eur. J. Physiol.* (2003) 446:339—346)

Изменения показывают, что чувствительность клеток к растяжению увеличивается в результате гипертрофии, которая развивается с возрастом, но она усиливается при гипертензии. Чувствительность к растяжению, определенная для клеток сердец больных людей, была сходной с величиной, полученной у кардиомиоцитов от спонтанно гипертензивных старых крыс.

В целом результаты демонстрируют, что чувствительность кардиомиоцитов к растяжению увеличивается с возрастом и крайне высока при гипертрофии сердца.

57.2. ИЗУЧЕНИЕ ОДИНОЧНЫХ SAC ПРИ МЕХАНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ФРАГМЕНТ МЕМБРАНЫ КАРДИОМИОЦИТА

Впервые SAC были выявлены и описаны в экспериментах с использованием метода patch-clamp в конфигурации cell-attached на культивируемых эмбриональных скелетных мышечных клетках цыпленка Ф. Гюхреем и Ф. Саксом (F. Guharay и F. Sachs) в 1984 г. в США). У кардиомиоцитов желудочков SAC обнаружены во всех отделах сердца (впервые описаны У. Крэлиусом (W. Craelius) в 1988 г. в США). Вероятность открытия SAC увеличивается при приложении к фрагменту мембраны отрицательного давления через patch-пипетку.

Казалось бы, изучение одиночных каналов, реагирующих на механическое воздействие, отвечает на все вопросы, связанные с работой SAC в клетке, однако это не так. Создание положительного или отрицательного давления в patch-пипетке вызывает не физиологическое растяжение мембраны, а ее деформацию в ту или иную сторону на локальном участке мембраны. Кроме того, не ясно, может ли открытие такого количества каналов (штук на диаметр пипетки) в пересчете на размер клетки вызвать выраженную деполяризацию и возникновение потенциала действия. Хотя косвенно, используя методы математического моделирования, это возможно рассчитать.

На рис. 57.12 показана активация SAC при регистрации методом patch-clamp в конфигурации cell-attached от кардиомиоцитов. Разумеется, что речь идет не о прямом растяжении клетки, а о деформации клеточной мембраны под patch-пипеткой отрицательным давлением.

Увеличение отрицательного давления увеличивает время открытия механосенситивных ионных каналов. Было доказано, что исследуемые SAC сравнительно неселективны для катионов.

В дальнейших исследованиях на этой же модели и аналогичным методом деформации мембраны под

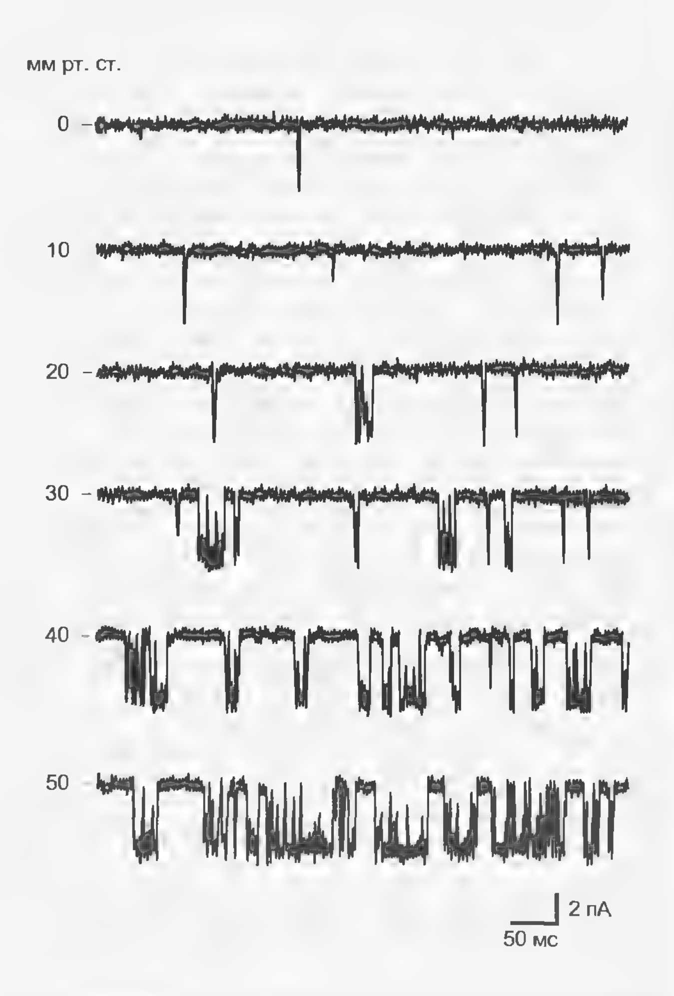


Рис. 57.12. Активируемые растяжением stretch-activated channels (SAC) клеток сердца. SAC активировался во время приложения негативного давления в patch-пипетку

patch-пипеткой в конфигурации cell-attached создание отрицательного давления запускало возникновение потенциалов действия, которые зарегистрировали как «токи действия». Была изучена временная корреляция между возможностью открытия SAC и токами действия. На основе этих данных авторы предположили, что ток через небольшое число SAC достаточен (0,2 нСм в течение 50 мс), чтобы запустить потенциал действия в кардиомиоците.

Эти результаты поддерживают гипотезу, что пассивное механическое растяжение миокарда может быть аритмогенным.

Резюме

1. В нормальном растворе Тироде с использованием patch-clamp в конфигурации whole-cell изолированные кардиомиоциты здорового животного отвечают на растяжение изменением величины потенциала покоя и длительности потенциала действия.

2. Растяжение кардиомиоцита приводит к смещению в негативную область тока, возникающего при поддерживаемом потенциале. Это свидетельствует о наличии входящего тока через МСК.

3. Увеличение растяжения клетки приводит к увеличению смещения в негативную область тока через МСК. Адаптация у этих каналов к механическому растяжению отсутствует.

4. На клетках предсердий и желудочков был выявлен базовый мембранный неселективный катионный ток I_{SAC}, который увеличивался при увеличении степени прямого растяжения клетки и уменьшался вплоть до полного исчезновения при снятии растяжения с клетки.

5. Чувствительность к растяжению резко повышается у кардиомиоцитов, полученных из патологически измененного сердца.

Вопросы для повторения

1. Как осуществляется растяжение изолированных кардиомиоцитов на фоне одновременной регистрации тока, текущего через мембрану?

2. Нарисуйте оригинальные кривые, полученные методом patch-clamp в конфигурации whole-cell на кардиомиоците до его растяжения и на фоне его растяжения.

3. Как зависит вольт-амперная характеристика позднего тока от степени растяжения кардиомиоцита?

4. Определите ионную селективность I_{SAC}.

5. Как передается механический сигнал на МСК?

6. Нарисуйте зависимость величины I_{SAC} от величины растяжения клетки для кардиомиоцитов желудочка сердца здорового молодого человека и кардиомиоцитов желудочков и предсердий старого человека после инфаркта миокарда.



ДРУГИЕ КЛЕТКИ СЕРДЦА КАК СУБСТРАТ МЕХАНОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Помимо кардиомиоцитов в сердце находятся немышечные клетки, 90 % которых представляют собой сердечные фибробласты. Экспериментально доказано, что фибробласты сердца представляют собой электроневозбудимые, но механосенситивные клетки. Их мембрана имеет механосенситивные ионные каналы. При механической стимуляции сердечных фибробластов возникает механоиндуцированный потенциал, механизм которого связан с работой механосенситивных ионных каналов. В сердечной ткани сжатие фибробластов вызывает деполяризацию, а их растяжение ведет к гиперполяризации их мембран. В основе взаимодействия этих клеток лежит межклеточное электротоническое взаимодействие фибробластов с кардиомиоцитами, которое косвенно доказано электрофизиологическими методами и подтверждено иммуногистохимическими методами.

В гипертрофированном сердце меняются электрофизиологические параметры фибробластов, а их реакция на механическое воздействие существенно увеличивается по сравнению со здоровым сердцем. Сжатие изолированных фибробластов увеличивает проводимость их мембраны, т. е. деполяризует клетку. Растяжение фибробластов уменьшает проводимость их мембраны, т. е. гиперполяризует клетку.

Поскольку растяжение кардиомиоцита приводит к его деполяризации, а растяжение фибробласта — к его гиперполяризации, то в здоровом сердце установлено некое равновесие этих процессов. При патологии сердца реакция на растяжение крайне выражена у обоих типов клеток. Если гиперполяризация у фибробластов больше, чем деполяризация у кардиомиоцитов, и влияние со стороны фибробластов большее, наблюдается урежение ритма сердца вплоть до его остановки. Если деполяризация у кардиомиоцитов больше, чем переданная от фибробластов гиперполяризация, то наблюдаются аритмии.

58.1. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЕРДЕЧНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ. ИХ РОЛЬ В ЗДОРОВОМ СЕРДЦЕ

Нормальный миокард содержит два типа клеток. Первый тип — это те или иные кардиомиоциты, представляющие собой электровозбудимые сократительные клетки, второй — сопутствующие немышечные клетки, которые электроневозбудимы. Последние представлены различными видами клеток и, прежде всего, фибробластами, которые достаточно широко представлены в сердце. В среднем в сердце млекопитающих фибробластов содержится приблизительно 5 – 10 % от общего количества клеток. Однако их количество особенно велико в зоне синусного узла, где, по данным разных авторов, оно составляет от 45 до 75 % общего количества клеток синусного узла. Хотя в сердце представлены различные немышечные клетки, фибробласты среди них доминируют. Доказано, что среди всех немышечных клеток сердца их более 90 %.

Такое значительное количество этих клеток в сердце позволило предположить, что они играют роль не только структурного скелета, но выполняют и другие функции. Выдающимся американским ученым К. Т. Вебером (K. T. Weber) и его сотрудниками в результате исследований установлено, что фибробласты сердца синтезируют и выделяют различные биологически активные вещества, и, следовательно, так или иначе принимают участие в регуляции работы сердца. Однако одновременно с этими работами были получены данные о совершенно иной роли фибробластов в регуляции работы здорового сердца, а также сердца с различными патологиями. В 1986 г. А. Г. Камкин (A. Kamkin) и И. С. Киселева (I. Kiseleva) впервые опубликовали данные об электрофизиологических свойствах сердечных фибробластов в целом бьющемся сердце, изолированном сердце и в его фрагментах. Более того, было описано и межклеточное электротоническое взаимодействие этих клеток.

Как мы обсудили в предыдущей главе, большинство вызванных растяжением изменений в сердечной частоте и ритме можно объяснять прямыми эффектами механического вмешательства в различные популяции кардиомиоцитов. Однако возможное физиологическое и патофизиологическое влияние на электрическую активность сердца со стороны немышечных клеток не должно игнорироваться. Например, на основе недавних экспериментальных и клинических исследований установлена связь аритмий, вызванных растяжением, со степенью фиброза в ткани сердца. Высказано предположение, что это частично может быть вызвано эффектами растяжения, передаваемого через немышечные клетки. Следовательно, для всестороннего понимания механоэлектрической обратной связи в сердце полезно обсуждать эффекты растяжения на различных клеточных популяциях сердца, включая фибробласты.

Фибробласты сердца принципиально отличаются от кардиомиоцитов своими электрофизиологическими характеристиками. Эти клетки являются электроневозбудимыми и, следовательно, не имеют потенциалуправ-

ляемых каналов на своей мембране. Величина потенциала покоя фибробластов сердца лежит обычно в диапазоне от –5 до –70 мВ. Причина такого широкого диапазона величин мембранного потенциала объясняется ниже. Величина входного сопротивления фибробластов сердца крайне высока, и как у всех электроневозбудимых клеток достигает 1 ГОма. В ритме спонтанных сокращений ткани сердца у фибробластов регистрируются осцилляции мембранного потенциала, возникновение которых можно было объяснить только механической чувствительностью мембраны клеток. Поэтому такие осцилляции потенциала были названы механоиндуцированными потенциалами (mechanically induced potentials – MIP). Форма MIP принципиально отличается от формы потенциалов действия клеток сердца. Амплитуда MIP обычно либо соизмерима с величиной мембранного потенциала, либо значительно меньше его. Характерной особенностью, отличающей MIP от потенциалов действия, является отсутствие овершута.

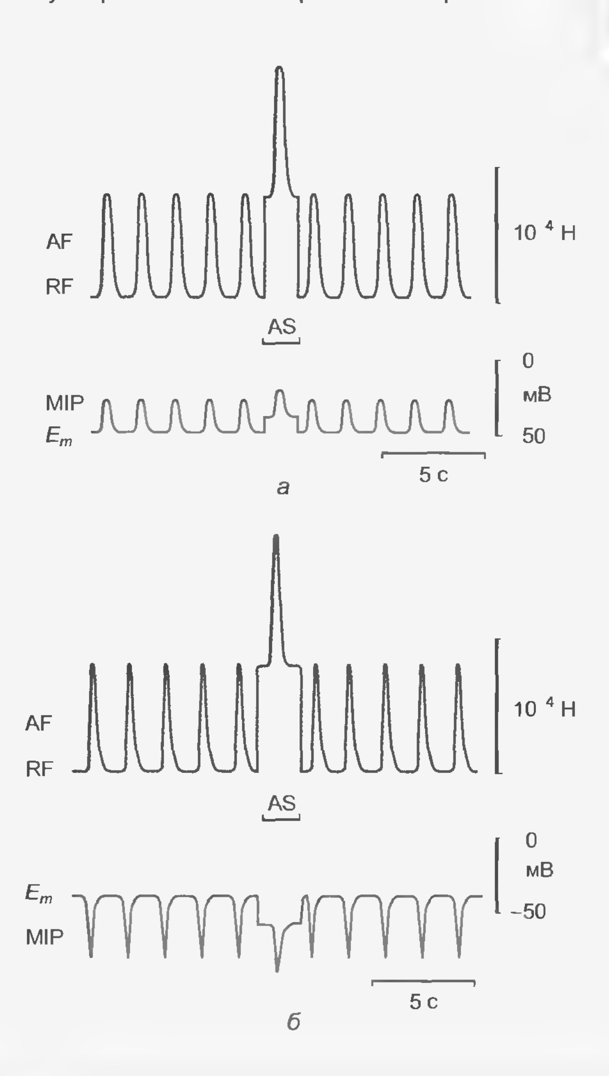


Рис. 58.2. Синхронная регистрация механограммы предсердия (верхние коричневые кривые) и механоиндуцированных потенциалов фибробластов (нижние зеленые кривые). (*а*) MIP, вызванный спонтанным сокращением препарата, и MIP, вызванный искусственным растяжением ткани, направлены в сторону деполяризации (в направлении к потенциалу реверсии). (*б*) MIP, вызванный спонтанным сокращением препарата, и MIP, вызванный искусственным растяжением ткани, направлены в сторону гиперполяризации (в направлении от потенциала реверсии). RF — resting force; AF — active force; E_m — мембранный потенциал фибробласта (по Камкин А.Г., Киселева И.С. Сердечные фибробласты, механизм возникновения их потенциалов и возможная роль в регуляции работы сердца // Успехи физиологических наук. 1998. 29(1). С. 72—102)

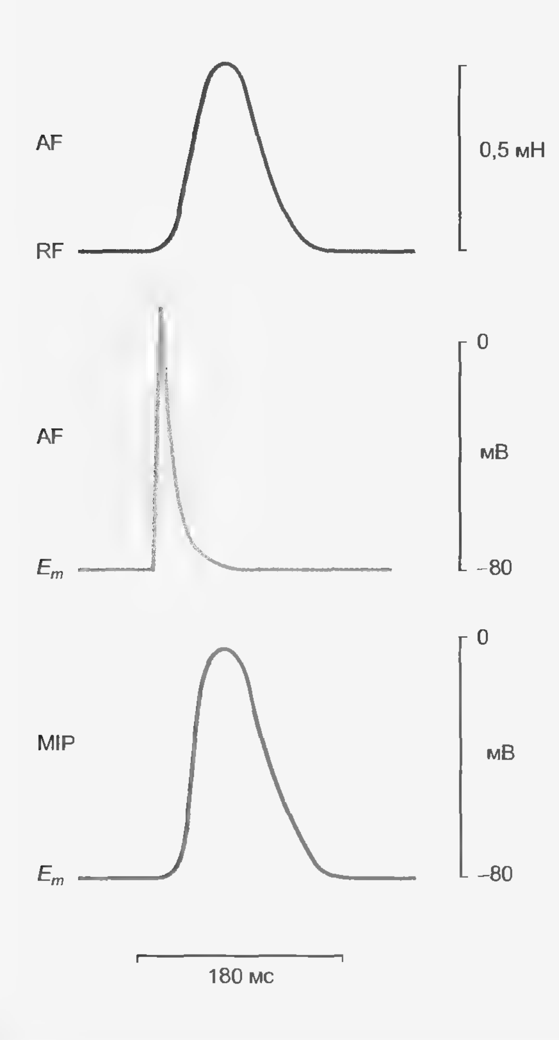


Рис. 58.1. Синхронная регистрация механограммы (верхняя кривая), потенциалов действия кардиомиоцита (средняя кривая) и механоиндуцированных потенциалов фибробласта (нижняя кривая) в правом предсердии крысы: AF — active force; RF — resting force; AP — потенциал действия кардиомиоцита; MIP — механоиндуцированный потенциал фибробласта; E_m — мембранный потенциал (по Kiseleva I., Kamkin A., et al., 1998. Electrophysiological properties of mechanosensitive atrial fibroblasts from chronic infarcted rat hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 30:1083—1093)

На рис. 58.1 показаны синхронно зарегистрированные сила сокращений препарата фибробластов правого предсердия крысы, потенциал действия кардиомиоцита и MIP фибробласта. Два последних биопотенциала зарегистрированы при помощи пары микроэлектродов, находящихся на расстоянии один от другого не более 50 мкм. Потенциал действия кардиомиоцита имеет типичную форму, овершут и амплитуду. MIP фибробласта синоатриального узла заметно отличается от потенциала действия миокардиальной клетки. У этого потенциала другая форма, нет овершута, и он

начинается с задержкой относительно потенциала действия. Длительность MIP соответствует длительности active force препарата фибробластов предсердия. Однако, если фаза сокращения препарата и фаза нарастания MIP относительно синхронны, то в фазу расслабления препарата фибробластов уменьшение MIP может быть короче или длиннее ее.

Фибробласты сердца являются электроневозбудимыми клетками, т. е. не обладают регенеративной формой электрогенеза. Отсутствие влияния потенциалуправляемых каналов на механизм генерации MIP у исследуемых клеток подтверждает отсутствие овершута и постоянную частоту возникновения MIP при искусственной поляризации мембраны клеток, причем ритм возникновения MIP определяется только нормальным или патологическим ритмом сердечных сокращений. Кроме того, электроневозбудимость фибробластов сердца доказывает отсутствие их возбуждения при искусственной внутриклеточной поляризации мембран на препарате клеток остановленного сердца. Наконец, не наблюдается влияния со стороны ряда блокаторов потенциалуправляемых ионных каналов, таких, например, как ТТХ, новокаин, лидокаин, кобальт, ТЭА.

В условиях целого сердца или его фрагмента MIP может быть направлен как в сторону деполяризации (рис. 58.2, *а*), так и в сторону гиперполяризации (рис. 58.2, *б*). Было высказано предположение, что в целом бьющемся сердце или его фрагменте, где с различным временным сдвигом идут процессы сокращения и расслабления рабочих кардиомиоцитов, возможно возникновение растяжения и сжатия фибробластов и, следовательно, двухкомпонентной реакции. В подавляющем большинстве случаев сокращение (сжатие) ткани предсердий приводит к сжатию фибробластов сердца, и это вызывает MIP, направленные в сторону деполяризации. Однако сокращение ткани предсердий может приводить и к растяжению части фибробластов. В этих случаях MIP направлены в сторону гиперполяризации. Как будет показано в конце главы, эта точка зрения блестяще подтвердилась в экспериментах на изолированных фибробластах.

В качестве примера рассмотрим фибробласты сердца, которые испытывают сжатие при сокращении миокарда и генерируют MIP, направленный в положительную сторону. В этих условиях у фибробластов спонтанно сокращающегося фрагмента правого предсердия искусственная гиперполяризация мембраны приводит к увеличению амплитуды MIP тем большему, чем на бóльшую величину смещался потенциал (рис. 58.3). Искусственная деполяризация мембраны приводит к уменьшению амплитуды MIP тем большему, чем бóльшая поляризация имела место, вплоть до полного прекращения возникновения MIP при достижении потенциала реверсии. Ни гиперполяризация, ни деполяризация мембраны фибробластов не меняют частоту возникновения MIP, как это было бы в случае электровозбудимой клетки.

Искусственное растяжение ткани спонтанно сокращающегося фрагмента правого предсердия приводит к вероятному растяжению клетки и, следовательно, к гиперполяризации мембраны фибробласта, что соответственно увеличивает амплитуду MIP тем больше, чем бóльшую величину имеет механоиндуцированная

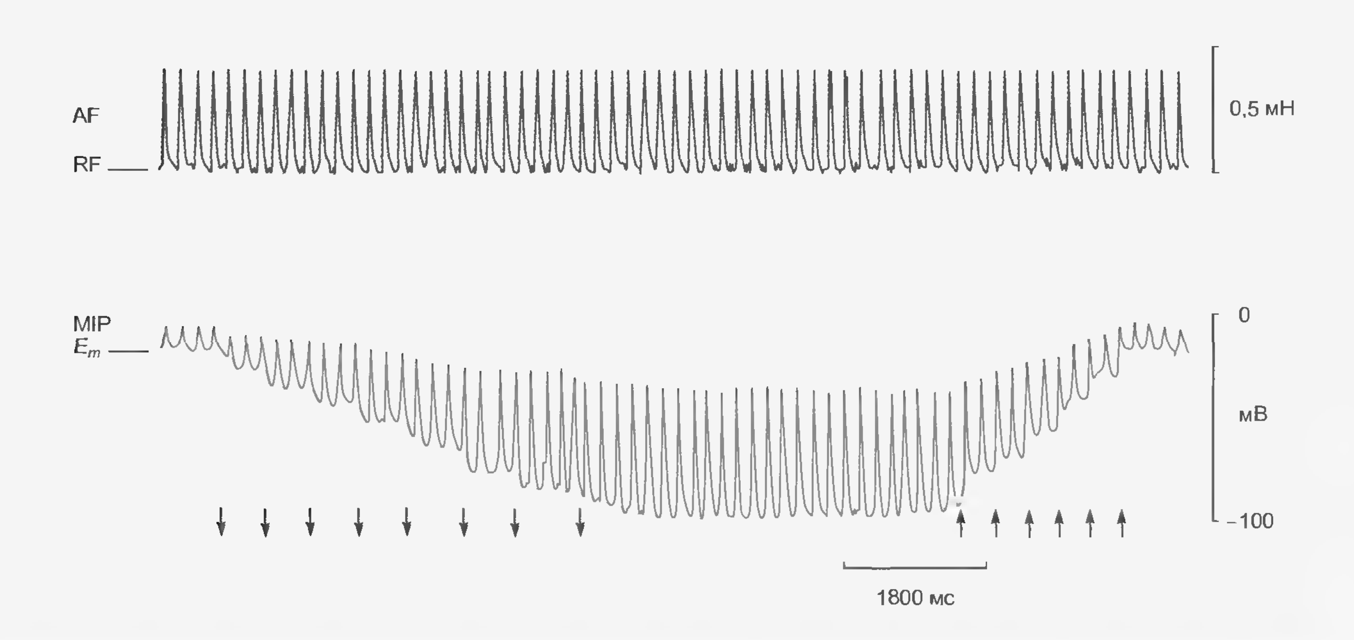


Рис. 58.3. Влияние искусственной внутриклеточной поляризации мембраны фибробласта предсердия крысы на биоэлектрическую активность. Синхронная регистрация механограммы (верхняя кривая) и механоиндуцированных потенциалов фибробласта (нижняя кривая). Символ «↓» показывает моменты гиперполяризации, а символ «↑» — моменты деполяризации мембраны. AF — active force; RF — resting force; MIP — механоиндуцированный потенциал фибробласта; E_m — мембранный потенциал (по Kiseleva I., Kamkin A. et al. 1998. Electrophysiological properties of mechanosensitive atrial fibroblasts from chronic infarcted rat hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 30:1083—1093)

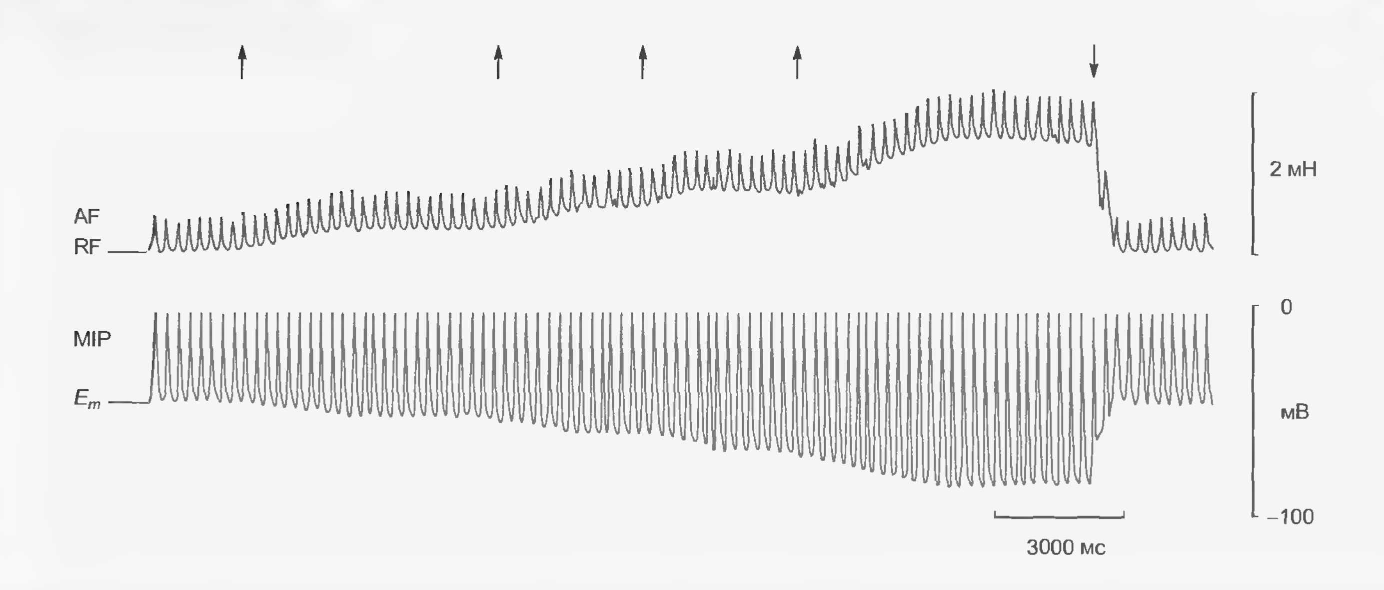


Рис. 58.4. Специфическая реакция фибробласта предсердия крысы на растяжение ткани при постояннй величине мембранного потенциала. Синхронная регистрация механограммы (верхняя кривая) и механоиндуцированных потенциалов фибробласта (нижняя кривая). Символ «↑» показывает моменты растяжения препарата ткани, а символ «↓» — момент возвращения величины растяжения к исходному уровню. AF — active force; RF — resting force; MIP — механоиндуцированный потенциал фибробласта; E_m — мембранный потенциал (по Kiseleva I., Kamkin A. et al., 1998. Electrophysiological properties of mechanosensitive atrial fibroblasts from chronic infarcted rat hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 30:1083—1093)

гиперполяризация клетки (рис. 58.4). Хотя в ряде случаев при растяжении ткани наблюдается и деполяризация мембраны некоторых фибробластов, которая, вероятно, связана со сжатием данной исследуемой клетки.

Поскольку гадолиний как блокатор механосенситивных каналов блокирует MIP, вызванные как спонтанными сокращениями препарата, так и его искусственным растяжением, появилось предположение, что MIP определяется работой МСК. В последующих работах было доказано, что механическая энергия стимуляции передается на МСК при помощи цитоскелета, поскольку вещества, деполимеризующие белки микрофиламентов и микротрубочек, ингибировали амплитуду MIP.

В сердце фибробласты контактируют между собой при помощи щелевых контактов, что было показано с помощью стандартной микроэлектродной техники. Обычно между двумя фибробластами регистрируется двустороннее электротоническое взаимодействие, осу-

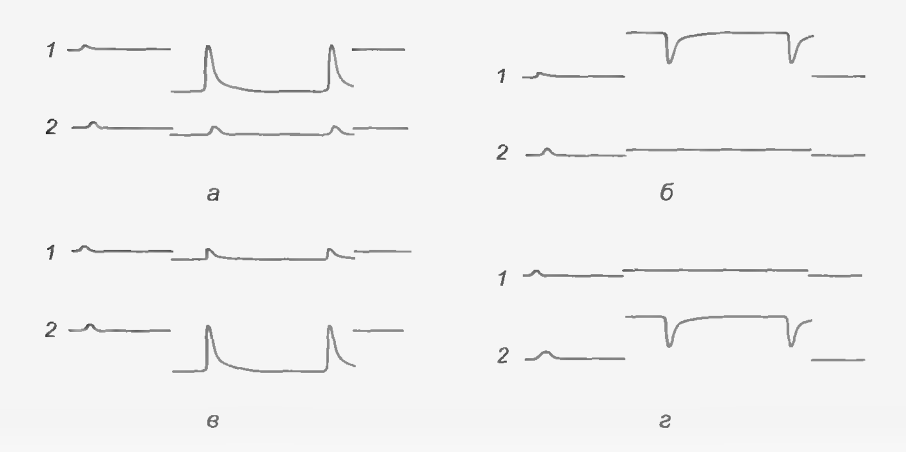


Рис. 58.5. Двустороннее электротоническое взаимодействие между двумя фибробластами правого предсердия лягушки, лежащими на расстоянии 40 мкм. (*а*) Искусственная внутриклеточная гиперполяризация первой клетки *1* вызывает смещение мембранного потенциала второй клетки *2*. (*б*) Искусственная внутриклеточная гиперполяризация второй клетки *2* вызывает смещение мембранного потенциала первой клетки *1*. (*в*) Искусственная внутриклеточная деполяризация первой клетки *1* вызывает смещение мембранного потенциала второй клетки *2*. (*г*) Искусственная внутриклеточная деполяризация второй клетки *2* вызывает смещение мембранного потенциала первой клетки *1* (по Киселева И. С., Камкин А. Г., Кирхайс Р., Косицкий Г. И. Межклеточное электротоническое взаимодействие в синусном узле сердца лягушки // Доклады Академии наук СССР. 1987. 292(6) С. 1502—1505 с дополнениями)

ществляемое через щелевой контакт (рис. 58.5). При этом контакт проводит как деполяризующие, так и гиперполяризующие прямоугольные импульсы электрического тока. Искусственная внутриклеточная гиперполяризация первой клетки приводит к смещению мембранного потенциала второй клетки (рис. 58.5, *а*), а искусственная внутриклеточная гиперполяризация второй клетки приводит к смещению мембранного потенциала первой клетки (рис. 58.5, *б*). При этом наблюдали увеличение амплитуды MIP не только у поляризуемой клетки, но и у той клетки, на которую гиперполяризующий сдвиг потенциала электротонически передавался. Аналогично, искусственная внутриклеточная деполяризация первой клетки приводит к смещению мембранного потенциала второй клетки (рис. 58.5, *в*), а искусственная внутриклеточная деполяризация второй клетки приводит к смещению мембранного потенциала первой клетки (рис. 58.5, *г*). Поскольку величина искусственной деполяризации превышает потенциал реверсии, у деполяризуемой клетки наблюдается инвертирование MIP, а у той клетки, на которую деполяризующий сдвиг потенциала электротонически передавался, наблюдается уменьшение MIP вплоть до полного прекращения на уровне потенциала реверсии. Кроме того, эксперименты последних лет однозначно доказали наличие между фибробластами синоатриального узла кролика коннексинов Cx40 и Cx45.

Межклеточное взаимодействие фибробластов с кардиомиоцитами было косвенно доказано с помощью электрофизиологических методов и окончательно — в 2002 г. в работах П. Камеллити (P. Camelliti) с сотрудниками. Исследователи доказали наличие коннексина Cx45 между фибробластами и кардиомиоцитами. Эти данные позволили вывести проблему механочувствительности фибробластов сердца на совершенно иной уровень, поскольку межклеточное взаимодействие этих типов клеток подразумевает модулирующее влияние со стороны фибробластов на кардиомиоциты.

58.2. РОЛЬ СЕРДЕЧНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ В СЕРДЦЕ С ПАТОЛОГИЯМИ

Модулирующее влияние фибробластов на кардиомиоциты может проявляться не только в здоровом сердце, но и в условиях патологии. В гипертрофированном после инфаркта миокарда сердце электрофизиологические параметры фибробластов и их реакция на механическое воздействие существенно меняются. Так, фибробласты гипертрофированного сердца имеют бо́льшую величину мембранного потенциала.

Увеличение мембранного потенциала фибробласта в сторону гиперполяризации было тем бо́льшим, чем больше была зона инфаркта миокарда и, следовательно, последующая гипертрофия сердца.

Фибробласты предсердий контрольных животных и животных с неидентифицируемым визуально инфарктом миокарда (с мелкоочаговым) имели мембранный потенциал, равный –22,0 ± 1,9 мВ и –25,8 ± 2,3 мВ соответственно (рис. 58.6, *а*, *б*). Фибробласты предсердий животных с очаговым инфарктом миокарда (рис. 58.6, *в*) имели мембранный потенциал, равный –35,9 ± 1,6 мВ, а с обширным (рис. 58.6, *г*) — –46,5 ± 1,8 мВ.

Интересно, что, как показано на рис. 58.7, увеличение мембранного потенциала фибробласта в сторону гиперполяризации зависит и от возрастной гипертрофии сердца крыс. Именно поэтому мембранный потенциал фибробластов предсердия человека в возрасте 65–78 лет составлял в среднем –63 ± 10 мВ.

Однако более важным было изменение реакции этих клеток на растяжение ткани. Динамика развития эффекта искусственного длительного растяжения ткани, приложенного очень медленно с помощью микрометрического цифрового микроманипулятора, на мембранный потенциал фибробластов и амплитуду MIP здоровых крыс показана на рис. 58.8. Растяжение ткани на 1,8 мН вело к увеличению потенциала покоя до –50 мВ и соответственно увеличивало амплитуду MIP. При достижении величины от 1,8 до 2 мН (плюс 1 мН как предрастяжение) растяжение не вело к увеличению мембранного потенциала, а, наоборот, вело к уменьшению амплитуды MIP. Устранение растяжения приводило к полному исчезновению этого эффекта.

Совершенно иной была реакция на растяжение фибробластов у животных с различной величиной инфаркта миокарда, но одинаковым временем после его возникновения, которое составило 20 дней. Реакция фибробласта предсердия здоровой крысы (см. рис. 58.8) принципиально отличается от реакции фибробласта предсердия крысы, перенесшей инфаркт миокарда левого желудочка (рис. 58.9). На этом рисунке представлена оригинальная кривая реакции фибробласта правого предсердия крысы, перенесшей обширный инфаркт миокарда левого желудочка (40 %, 20 дней), на длительное искусственное растяжение ткани. Сравнение двух упомянутых выше рисунков позволяет заключить, что реакция на растяжение ткани была несоизмеримо более выражена в ткани, подверженной ремоделингу. Растяжение ткани только на 0,3 мН приводило к смещению мембранного потенциала фибробласта до –100 мВ.

Данные для всех групп экспериментальных животных представлены на рис. 58.10. В контрольных экспериментах растяжение ткани до 0,3 мН вызывало незначительное увеличение мембранного потенциала на –10± ±5 мВ. После мелкоочаговых инфарктов растяжение ткани до 0,3 мН вело к увеличению мембранного потенциала на –15±9 мВ.

Если величина инфаркта равнялась примерно 16 %, то фибробласты предсердия демонстрировали значительное увеличение мембранного потенциала, которое составляло –52 ± 6 мВ. Реакция фибробластов на растяжение ткани на 0,3 мН в группе животных с обширным инфарктом, который занимал примерно

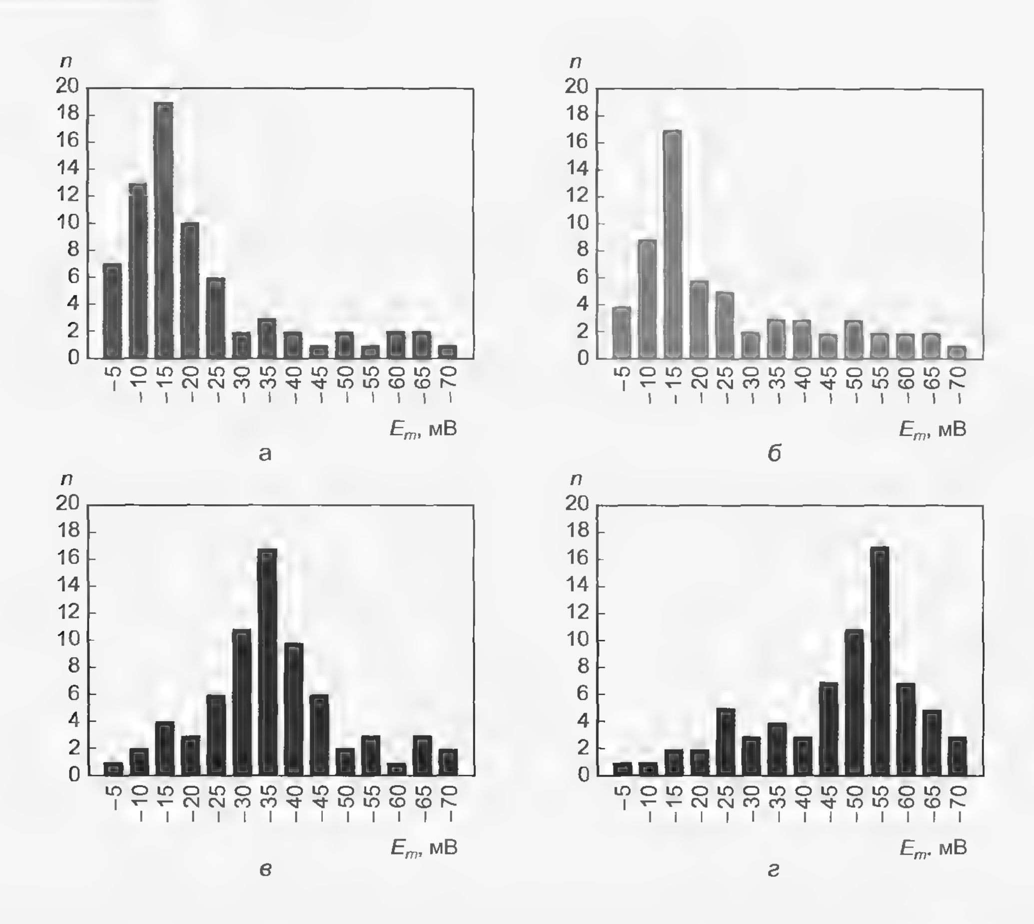
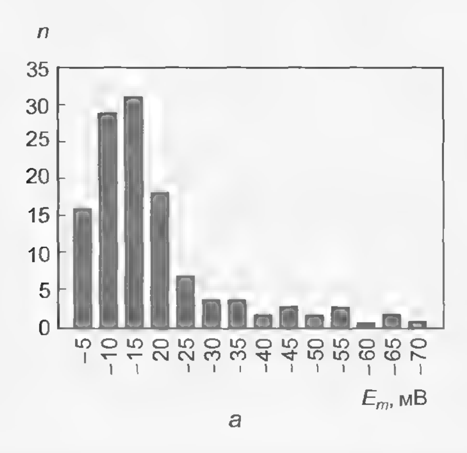


Рис. 58.6. Частотное распределение потенциала покоя мембраны (E_m) фибробластов предсердия крыс у контрольной группы (*а*), а также в группах, перенесших инфаркт миокарда левого желудочка (20 дней) и имеющих мелкоочаговый инфаркт (*б*), идентифицируемый на ЭКГ, но не идентифицируемый визуально (0 %). (*в*) Очаговый инфаркт (16,5 ± 0,6 %) и (*г*) обширный инфаркт (40 ± 1,3 %) левого желудочка (по Kiseleva I., Kamkin A., et al., 1998. Electrophysiological properties of mechanosensitive atrial fibroblasts from chronic infarcted rat hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 30:1083—1093)

40 % передней стенки левого желудочка, заключалась в увеличении мембранного потенциала на –78 ± 9 мВ.

Реакция фибробластов сердца на растяжение ткани зависит и от времени, прошедшего после инфаркта миокарда. Если величина инфарктной зоны во всех случаях составляет, например, 16 %, число дней после его возникновения играет значительную роль для реакции фибробластов. Реакция фибробласта предсердия здоровой крысы (см. рис. 58.8) принципиально отличается от реакции фибробласта предсердия крысы, перенесшей инфаркт миокарда левого желудочка (рис. 58.11). На этом рисунке представлена оригиналь-



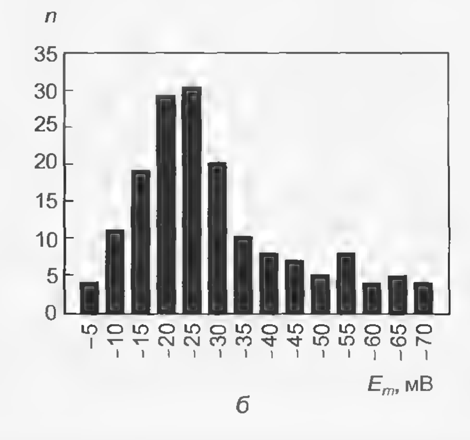


Рис. 58.7. Частотное распределение фибробластов в группы по величине мембранного потенциала у молодых (*а*) и старых (*б*) крыс

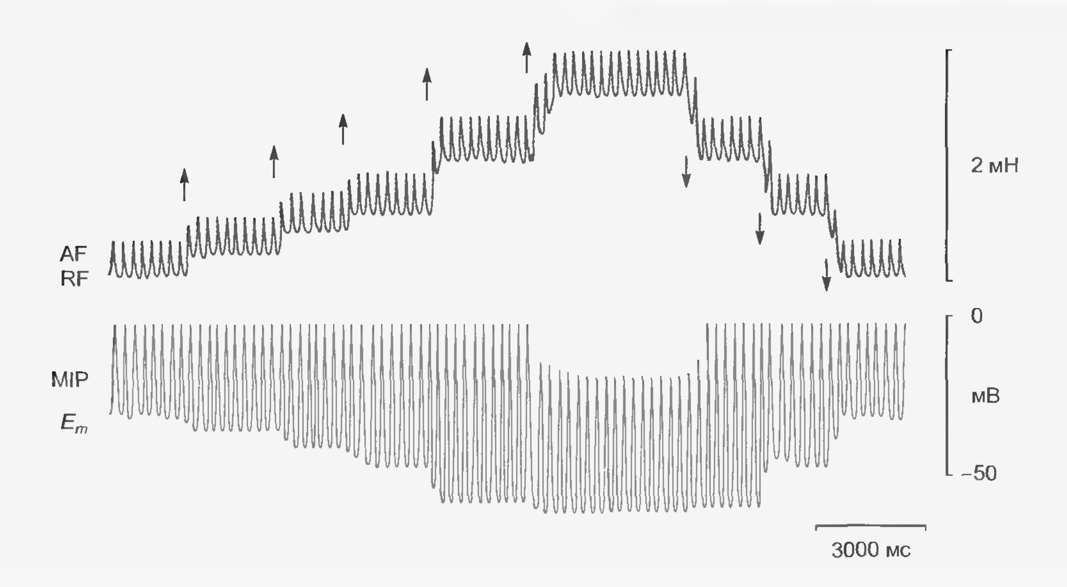


Рис. 58.8. Реакция фибробласта правого предсердия здоровой крысы на длительное искусственное растяжение ткани. Символ «↑» показывает моменты растяжения препарата, а символ «↓» — момент возвращения величины растяжения препарата к исходному уровню. AF — active force; RF — resting force; E_m — мембранный потенциал; MIP — механоиндуцированный потенциал фибробласта (по Kamkin A., Kiseleva I., et al., A possible role for atrial fibroblasts in post-infarction bradycardia. *Am. J. Physiol.* 2002, 282, H842—H849)

ная кривая реакции фибробласта правого предсердия крысы, перенесшей очаговый инфаркт миокарда (16 %) левого желудочка, на длительное искусственное растяжение ткани через 8 дней после возникновения инфаркта миокарда. Сравнение двух упомянутых выше рисунков позволяет заключить, что реакция на растяжение ткани была более существенно выражена в ткани, подверженной ремоделингу, особенно в его ранние периоды. Растяжение ткани только на 0,1 мН приводило к смещению мембранного потенциала фибробласта до –100 мВ.

Данные для всех групп экспериментальных животных представлены на рис. 58.12. В контрольных экспериментах растяжение ткани, равное 0,3 мН, вело к не-

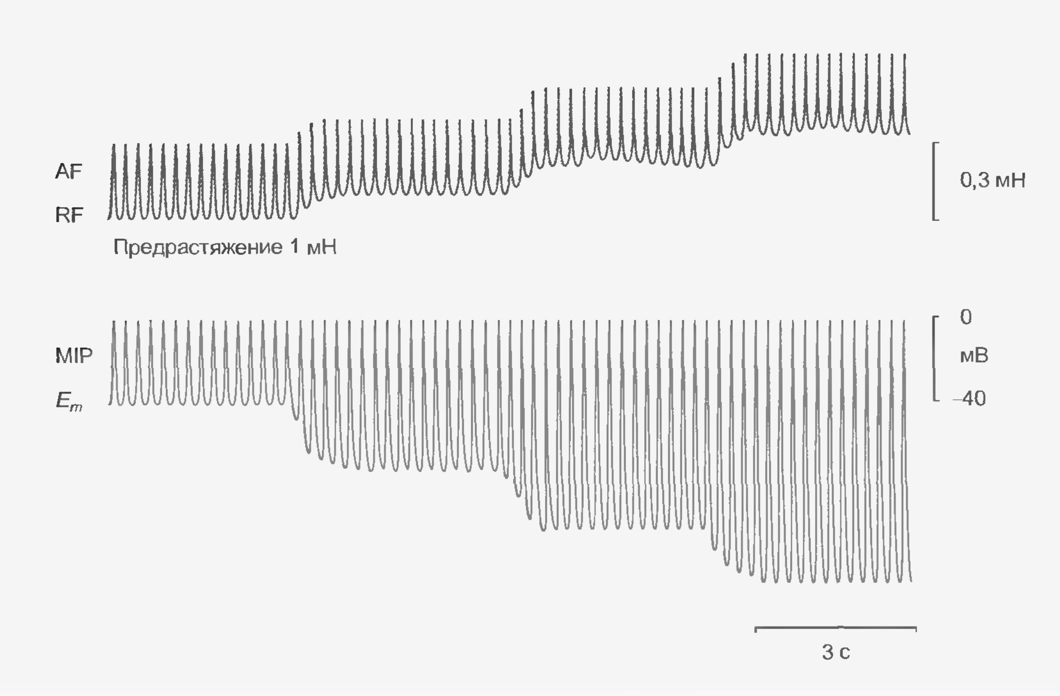


Рис. 58.9. Реакция фибробласта правого предсердия крысы, перенесшей обширный инфаркт миокарда (40 %) левого желудочка, на длительное искусственное растяжние ткани (20 дней после перевязки левой коронарной артерии). AF — active force; RF — resting force; E_m — мембранный потенциал; MIP — механоиндуцированный потенциал фибробласта (по Kamkin A., Kiseleva I., et al., A possible role for atrial fibroblasts in post-infarction bradycardia. *Am. J. Physiol.* 2002, 282, H842—H849)

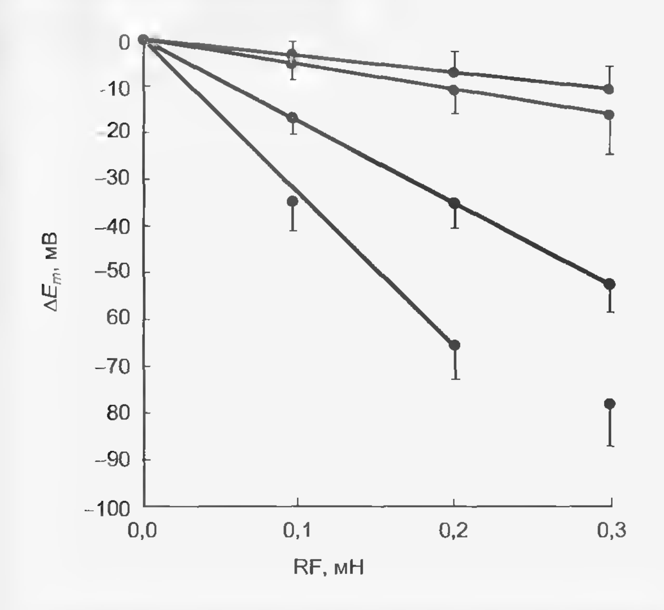


Рис. 58.10. Изменение мембранного потенциала (ΔE_m) фибробластов правого предсердия крыс с различной степенью инфаркта миокарда левого желудочка как реакция на растяжение ткани. ΔE_m через 20 дней после перевязки левой коронарной артерии. RF — resting forse. Обозначения: зеленая кривая — контрольная группа, синяя кривая — мелкоочаговый инфаркт, фиолетовая кривая — очаговый инфаркт (16 %), красная кривая — обширный инфаркт (40 %) (по Kamkin A., Kiseleva I.,et al. A possible role for atrial fibroblasts in post-infarction bradycardia. *Am. J. Physiol.* 2002, 282, H842—H849)

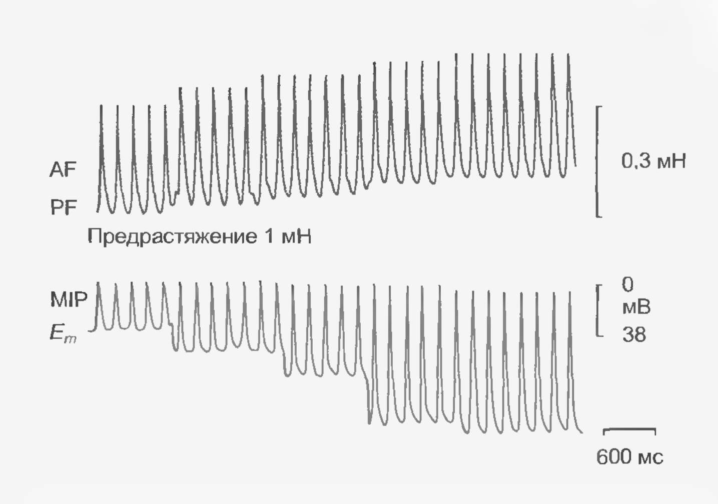
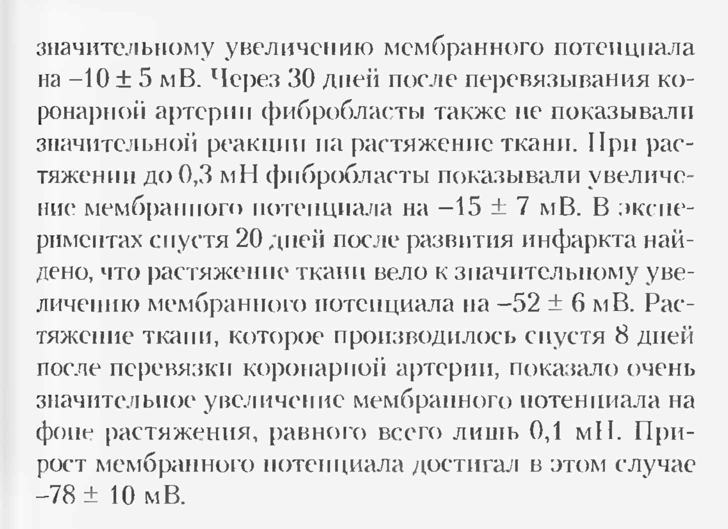


Рис. 58.11. Реакция фибробласта правого предсердия крысы, перенесшей очаговый инфаркт миокарда (16 %) левого желудочка, на длительное искусственное растяжение ткани через 8 дней после перевязки левой коронарной артерии: AF — active force; RF — resting force; E_m — мембранный потенциал; MIP — механоиндуцированный потенциал фибробласта (по Kamkin A., Kiseleva I., Wagner K. D., Pylaev A., Leiterer K. P., Theres H., Scholz H., Gunther J., Isenberg G. A possible role for atrial fibroblasts in post-infarction bradycardia. *Am. J. Physiol.* 2002, 282, H842—H849)


значительному увеличению мембранного потенциала на –10 ± 5 мВ. Через 30 дней после перевязывания коронарной артерии фибробласты также не показывали значительной реакции на растяжение ткани. При растяжении до 0,3 мН фибробласты показывали увеличение мембранного потенциала на –15 ± 7 мВ. В экспериментах спустя 20 дней после развития инфаркта найдено, что растяжение ткани вело к значительному увеличению мембранного потенциала на –52 ± 6 мВ. Растяжение ткани, которое производилось спустя 8 дней после перевязки коронарной артерии, показало очень значительное увеличение мембранного потенциала на фоне растяжения, равного всего лишь 0,1 мН. Прирост мембранного потенциала достигал в этом случае –78 ± 10 мВ.

58.3. МЕХАНОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ У ИЗОЛИРОВАННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ

Исследования ионных токов, текущих через мембрану изолированных сердечных фибробластов в покое, при растяжении и при сжатии клеток были выполнены при помощи метода patch-clamp в конфигурации whole-cell. Для механического воздействия на фибробласт использовалась та же методика, что и при исследовании кардиомиоцитов. При разрыве клеточной

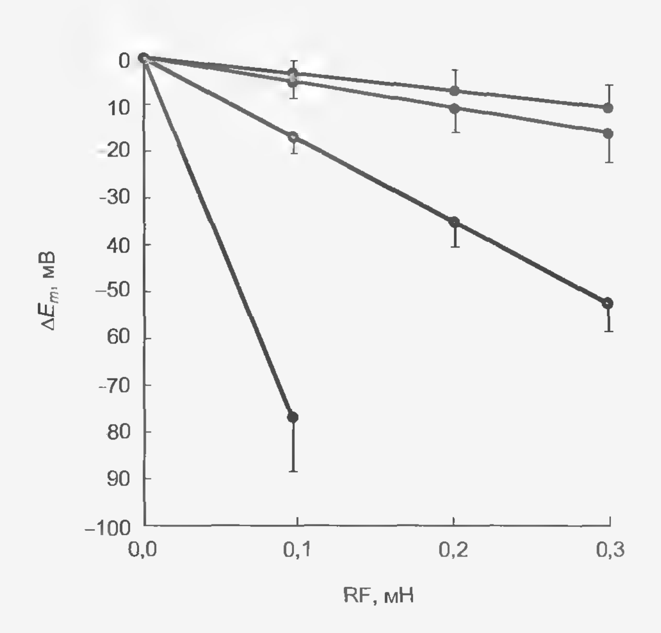


Рис. 58.12. Изменение мембранного потенциала (ΔE_m) фибробластов правого предсердия крыс с инфарктом миокарда, равным 16 % в различные периоды после перевязки коронарной артерии (RF — resting force). Обозначения: зеленая кривая — контрольная группа, синяя кривая — 30 дней после перевязки коронарной артерии, фиолетовая кривая — 20 дней после перевязки, красная кривая — 8 дней после перевязки (по Kamkin A., Kiseleva I.,et al. A possible role for atrial fibroblasts in post-infarction bradycardia. *Am. J. Physiol.* 2002, 282, H842—H849)

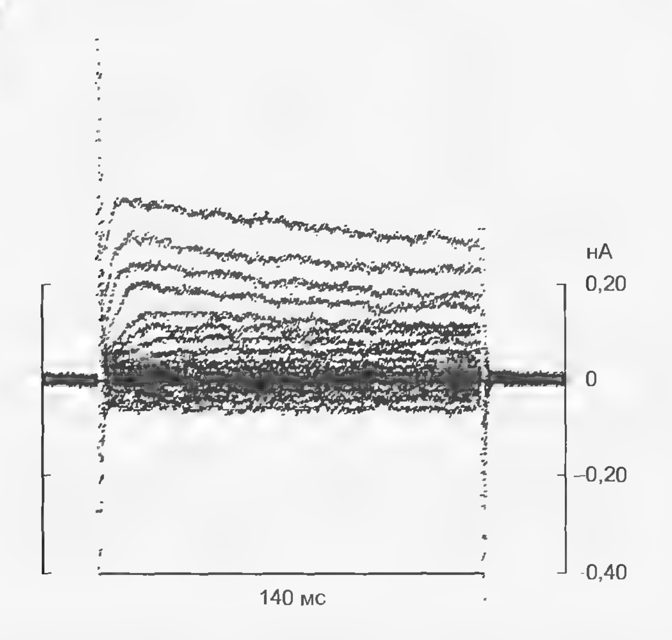


Рис. 58.13. Регистрация тока сердечного фибробласта в конфигурации whole-cell в контроле. Представлены реакции клетки на серию из 20 импульсов длительностью 140 мс. Импульсы начинались от поддерживаемого потенциала –45 мВ и запускались с частотой 1 Гц, проходя следующие значения: -100, -90, -80, -70, –60, –50, –40, –35, –30, -25, –20, –15, -10, –5, 0, 10, 20, 30, 40, 50 мВ (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Activation and inactivation of a non-selective cation conductance by local mechanical deformation of acutely isolated cardiac fibroblasts. *Cardiovasc. Res.* 2003, 57, 793—803)

мембраны и получении конфигурации whole-cell потенциал фиксировали на уровне –45 мВ, т. е. на уровне величины, которая ближе к потенциалу мембраны при токе, равном нулю. Положительные ступеньки электрического тока вызывали выходящие токи, которые активировались приблизительно через 20 мс после пика выходящего тока и затем медленно инактивировались (рис. 58.13).

Изолированные фибробласты имеют емкость мембраны, равную 18 ± 3 пФ. Сопротивление их мембраны равно 514 ± 11 МОм. Как было показано в предыдущих разделах, фибробласты в сердечной ткани имеют значительные различия в величинах мембранного потенциала (от –70 до –10 мВ), что определяется их состоянием в ткани с позиций механической деформации. Однако изолированные клетки не имеют выраженного разброса значений потенциала покоя.

На рис. 58.16 показано, что I–V-кривые, которые отражают поздний ток I_L в контроле (зеленые кривые), пересекают ось потенциала, причем точка пересечения, соответствующая потенциалу покоя, равна –37 ± 3 мВ.

58.3.1. Сжатие фибробластов увеличивает мембранную проводимость

При горизонтальном сжатии клетки поддерживаемый ток при поддерживаемом потенциале, равном –45 мВ, становится отрицательным. На рис. 58.14, *б* показана реакция фибробласта на сжатие на 2 мкм по сравнению с контрольной регистрацией, представленной на рис. 58.14, *а*.

Токи, индуцированные деполяризационными импульсами, на фоне сжатия клетки были похожи на токи в отсутствие механической деформации только в плане их развития во времени. Их амплитуды, однако, были выраженно увеличены. Увеличение мембранных токов под действием сжатия клетки сохраня-

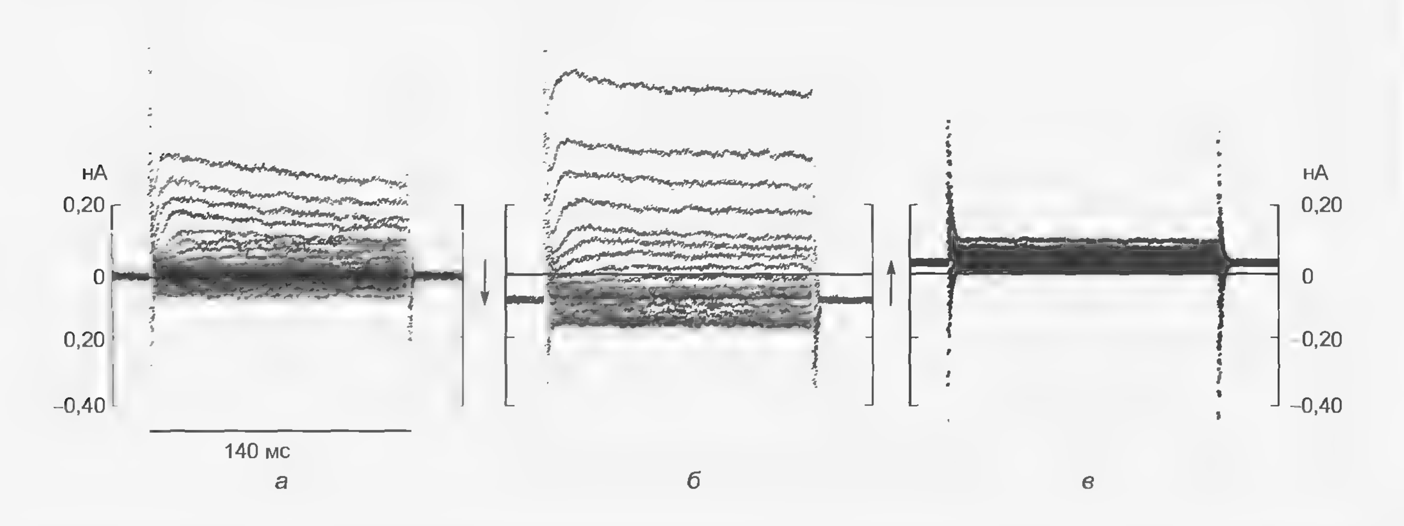


Рис. 58.14. Регистрация тока сердечного фибробласта в конфигурации whole-cell в контроле (*а*), на фоне сжатия на 2 мкм (*б*) и на фоне продолжающегося сжатия в присутствии 8 мкМ Gd^{3+} (*в*). Представлены серии из 20 импульсов длительностью 140 мс. Импульсы начинались от поддерживаемого потенциала –45 мВ и запускались с частотой 1 Гц, проходя следующие значения, мВ: –100, -90, –80, –70, –60, –50, –40, –35, –30, -25, 20, -15, –10, –5, 0, 10, 20, 30, 40, 50. При сжатии нулевой ток при поддерживаемом потенциале смещается в негативную область (обозначено символом «↓») на 0,07 нА. В присутствии 8 мкМ Gd^{3+} ток, возникающий при поддерживаемом потенциале, не только возвращается к исходному состоянию, но и становится более позитивным (обозначено символом «↑») (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Activation and inactivation of a non-selective cation conductance by local mechanical deformation of acutely isolated cardiac fibroblasts *Cardiovasc. Res.* 2003, 57, 793—803)

лось до тех пор, пока это сжатие поддерживалось, т.е. не было признаков адаптации. Когда механическая деформация прекращалась, токи возвращались к контрольным значениям менее чем за 0,5 с. Вертикальное сдавливание (приложение силы сверху к поверхности мембраны клетки) меняло мембранные токи сходным образом. Введение в перфузионную камеру Gd^{3+} в концентрации 8 мкМ устраняет смещение поддерживаемого тока и ингибирует токи, возникающие на фоне деполяризационных и гиперполяризационных импульсов (рис. 58.14, *в*).

58.3.2. Растяжение уменьшает проводимость мембраны фибробластов

Для растяжения клеток применяли метод аксиального растяжения. На рис. 58.15 показаны токи, которые были зарегистрированы в контрольных экспериментах у недеформированной клетки (рис. 58.15, *а*), при растяжении клетки на 2 мкМ (рис. 58.15, *б*), и в экспериментах с добавлением 8 мкМ Gd^{3+} на фоне длящегося стабильного растяжения фибробласта или фрагмента его мембраны (рис. 58.15, *в*).

Во-первых, из рисунка следует, что растяжение клетки сдвигает ток, регистрируемый при поддерживаемом потенциале, в позитивное направление (начало кривой на рис. 58.15, *б* по сравнению с началом кривой на рис. 58.15, *а*).

Во-вторых, растяжение клетки уменьшает амплитуду токов по сравнению с контролем как при применении деполяризующих, так и гиперполяризующих смещений потенциала относительно поддерживаемого потенциала, хотя их временна́я зависимость остается той же.

Таким образом, растяжение клетки приводит к уменьшению проводимости мембраны. Перфузия 8 мкМ Gd^{3+} вызывает дальнейшее уменьшение токов через мембрану (см. рис. 58.15, *в*) и сдвигает ток, регистрируемый при поддерживаемом потенциале, в еще более позитивное направление (начало кривой на рис. 58.15, *в* по сравнению с началом кривой на рис. 58.15, *б* и с началом кривой на рис. 58.15, *а*).

58.3.3. Исследование вольт-амперных характеристик на фоне сжатия и растяжения клетки

Токи, регистрируемые в течение последних 10 мс (I_L) на фоне каждой из ступенек электрических импульсов длительностью 140 мс, были отложены по отношению к величине потенциала каждой ступеньки. Результирующая *I*--*V*-кривая аномального выпрямления с током выходящего направления (рис. 58.16, *а*, зеленая кривая) в контроле пересекала ось потенциала при –35 мВ (E_0 = –35 мВ). На рис. 58.16 показан основной эффект сжатия клетки, устранения этой деформации и последующего растяжения клетки, причем все данные зарегистрированы на одном изолированном фибробласте. Сжатие на 3 мкм смещает E_0 от –35 мВ до –30 мВ (см. рис. 58.16, *а*, красная кривая) и ведет к увеличению I_L (I_{ci} = –0,12 нА). Устранение этой деформации ведет к полному восстановлению I_L (рис. 58.16, *б*, коричневая кривая), а следующее за этим растяжение на 3 мкм ведет к сдвигу E_0 от –35 мВ до –60 мВ (рис. 58.16, *в*, синяя кривая). Растяжение меняет I_L (I_{str} = 0,12 нА). Этот эффект также обратим.

Исследования, выполненные на свежеизолированных фибробластах сердца, полностью подтвердили

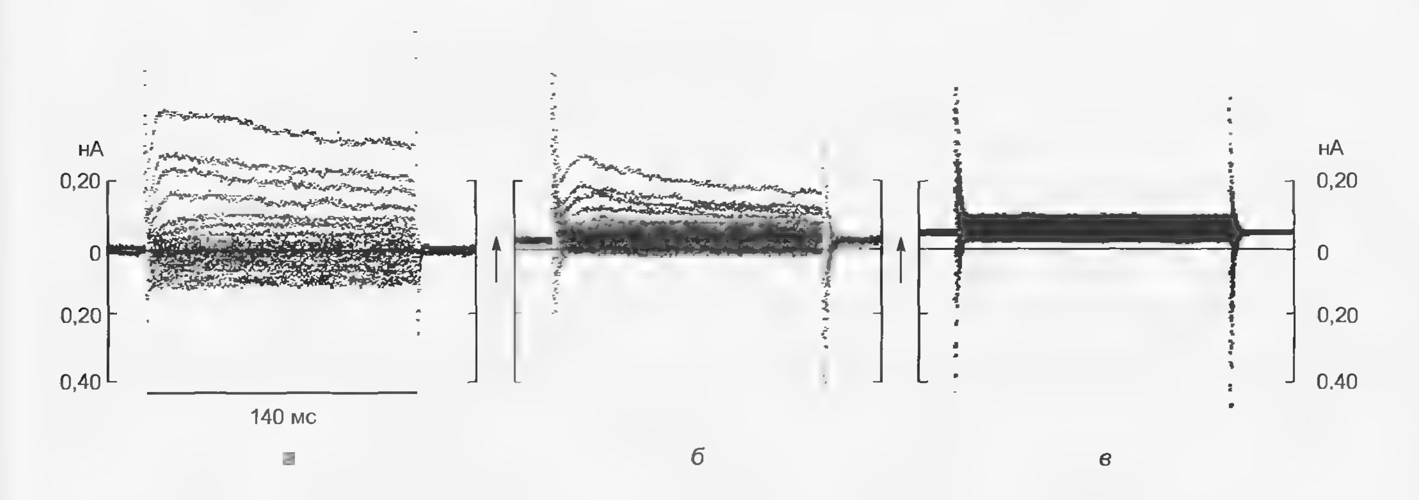


Рис. 58.15. Регистрация тока сердечного фибробласта в конфигурации whole-cell в контроле (*а*), на фоне растяжения клетки на 2 мкм (*б*) и на фоне продолжающегося растяжения клетки в присутствии 8 мкМ Gd^{3+} (*в*). Представлены серии из 20 импульсов длительностью 140 мс. Импульсы начинались от поддерживаемого потенциала –45 мВ и запускались с частотой 1 Гц, проходя следующие значения, мВ: –100, –90, 80, –70, –60, –50, –40, –35, –30, –25, –20, -15, –10, -5, 0, 10, 20, 30, 40. 50. При растяжении нулевой ток при поддерживаемом потенциале смещается в позитивную область (обозначено символом «↑») на 0,05 нА. В присутствии 8 мкМ Gd^{3+} ток, возникающий при поддерживаемом потенциале, в еще большей степени смещается в позитивную область (обозначено символом «↑») (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Activation and inactivation of a non-selective cation conductance by local mechanical deformation of acutely isolated cardiac fibroblasts. *Cardiovasc. Res.* 2003, 57, 793—803)

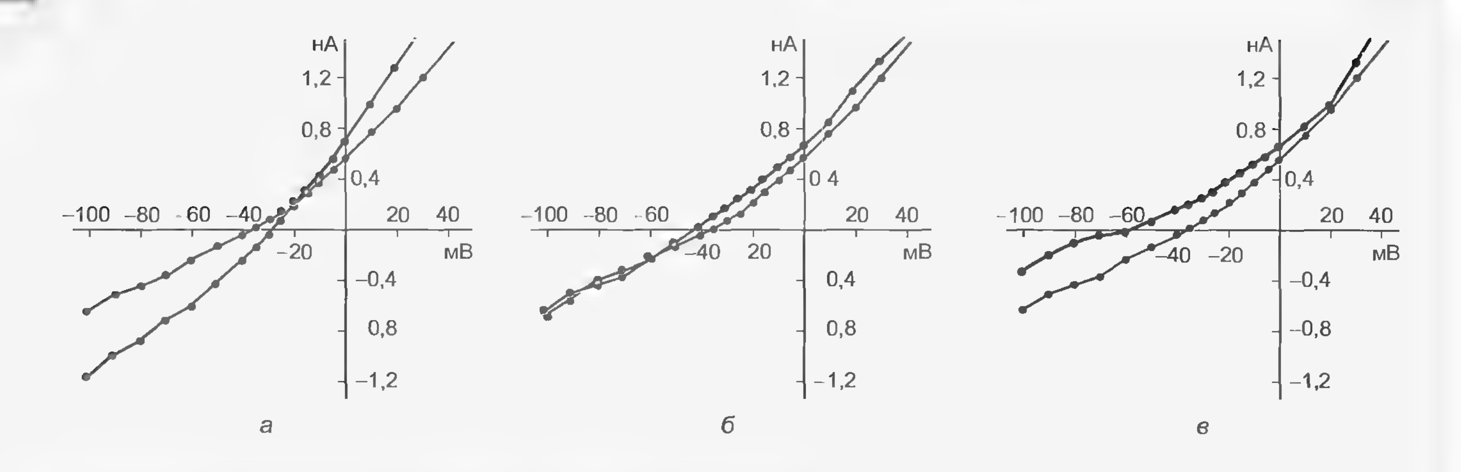


Рис. 58.16. Сжатие и растяжение клетки по-разному меняет базовую мембранную проводимость. Измерение мембранного тока проведено в конце ступенек импульсов длительностью 140 мс по отношению к потенциалу каждой ступеньки. Точка пересечения *I*—*V*-кривой с осью потенциала является потенциалом (E_0) при токе, равном нулю. (*а*) Сжатие клетки. Контрольная кривая I_L (зеленая, E_0 = –35 мВ), кривая I_L при сжатии клетки на 3 мВ (красная, E_0 = –30 мВ). (*б*) Устранение деформации клетки. Контрольная кривая I_L (зеленая, E_0 = –35 мВ), кривая I_L после устранения сжатия клетки (коричневая, E_0 = –37 мВ). (*в*) Растяжение клетки. Контрольная кривая I_L (зеленая, E_0 = –35 мВ), кривая I_L при растяжении клетки на 3 мкм (синяя, E_0 = –60 мВ) (по Kamkin A., Kiseleva I., Isenberg G. Activation and inactivation of a non-selective cation conductance by local mechanical deformation of acutely isolated cardiac fibroblasts. *Cardiovasc. Res.* 2003, 57, 793—803)

чувствительность их мембран к механическому воздействию, которое выражается в изменении потенциала мембраны. Эти эксперименты полностью подтвердили данные, полученные в исследованиях на многоклеточных препаратах с помощью микроэлектродного метода регистрации. Представленные данные демонстрируют, что у сердечных фибробластов вызванные механически изменения мембранного потенциала (MIP) обусловлены механической модуляцией единичной канальной проводимости. Эта проводимость должна быть неселективной катионной проводимостью (G_{ns}).

Полученные результаты свидетельствуют, что фибробласты сердца не только обладают механочувствительностью, но и неселективная катионная проводимость G_{ns} их мембраны определяется направлением приложенной силы: растяжением или сдавливанием клетки. Растяжение клетки инактивирует G_{ns}, а сдавливание клетки активирует G_{ns} сердечных фибробластов. Активация G_{ns} и деполяризация мембраны изолированных фибробластов под влиянием их сдавливания совпадает с реакцией фибробластов целого сокращающегося сердца или его фрагмента в виде возникающих MIP.

Таким образом, фибробласты сердца помимо кардиомиоцитов могут также являться субстратом механоэлектрической обратной связи в сердце. Изменение проводимости мембраны и сдвиги мембранного потенциала фибробластов, возникающие под влиянием механических воздействий, могут передаваться на кардиомиоциты. Например, вызванная растяжением фибробластов гиперполяризация в условиях частых сокращений предсердий при увеличении их растяжения, может передаваться на клетки водителя ритма и замедлять развитие диастолической деполяризации в пейсмейкерных клетках. Помимо этого должен быть вызван и другой процесс — появление пейсмейкерного тока, активируемого гиперполяризацией (I_F).

58.4. РОЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ И ФИБРОБЛАСТОВ В МЕХАНОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В СЕРДЦЕ

Изложенные данные и результаты, полученные на кардиомиоцитах в условиях их растяжения, позволили сформулировать новую теорию работы сердца. Сущность сформулированной в настоящее время теории сводится к следующему. Механоэлектрическая обратная связь в сердце подразумевает, что механические изменения в миокарде приводят к изменению электрических процессов в нем. Базовым элементом для реализации механоэлектрической обратной связи в сердце являются не только кардиомиоциты, но и сердечные фибробласты. Оба типа клеток имеют механосенситивные ионные каналы, которые включаются при механическом стрессе ткани, который, разумеется, передается ко всем отдельным клеткам.

В результате механического стресса кардиомиоциты несколько деполяризуются. Происходит изменение формы потенциалов действия, что особенно проявляется в изменениях на фоне фазы реполяризации. На уровне 50 или 90 % амплитуды потенциала действия в фазу реполяризации появляется так называемая механоиндуцированная деполяризация. Ее появление связано с работой МСК и, в частности, с катионнеселективной проводимостью, в основе которой лежит проводимость для ионов натрия. Детально изучен механизм

проводимости ионов через МСК. На фоне механоиндуцированной деполяризации при достижении порога возникают экстрапотенциалы действия, что ведет к экстрасистолии, а при стабильной механоиндуцированной деполяризации — и к фибрилляции. В здоровом сердце этот механизм, включающийся при растяжении ткани, работает в области максимальных физиологических границ растяжения и обратим после снятия растяжения. В патологических условиях, которые ведут, например, к гипертрофии миокарда, малейшее растяжение ткани приводит к механоиндуцированной деполяризации в результате повышения чувствительности ткани к механическому стрессу и увеличению тока через МСК. Это связано с экспрессией МСК, в результате чего увеличивается плотность каналов и, следовательно, амплитуда максимального тока через эти каналы. Чувствительность кардиомиоцитов к растяжению сердечной ткани повышается также с возрастом животного или человека.

Механический стресс сердечных фибробластов приводит к двум реакциям. Первая реакция — деполяризация в виде пиков (возникновение механоиндуцированных потенциалов) в результате активации МСК при сжатии клетки, которое происходит в момент сокращения ткани. Вторая реакция — гиперполяризация в результате инактивации МСК при растяжении клеток. Выраженная степень реакции фибробластов на механический стресс позволяет говорить о них как о природных механоэлектрических преобразователях в сердце. Смещение мембранного потенциала в сторону гиперполяризации достигает значительных величин за счет электрофизиологических свойств этих клеток. При патологии сердца чувствительность фибробластов к механическому стрессу резко возрастает за счет увеличения плотности каналов. Чувствительность фибробластов к растяжению сердечной ткани также повышается с возрастом животного или человека.

Таким образом, и кардиомиоциты, и в большей степени фибробласты эффективно преобразовывают механический стресс в электрические ответы. В основе механизма преобразования энергии лежит работа цитоскелета клеток. Фибробласты могут эффективно модулировать работу кардиомиоцитов в результате взаимодействия этих клеток. Количество фибробластов в сердце достаточно велико. Особенно они распространены в предсердиях и, прежде всего, в зоне синоатриального узла, окружая пейсмейкерные клетки со всех сторон. Взаимодействие кардиомиоцитов в сердце, как известно, осуществляется через высокопроницаемые контакты их мембран (нексусы). Взаимодействие фибробластов в сердце также осуществляется через высокопроницаемые контакты. Более сложен вопрос взаимодействия в сердце кардиомиоцитов с фибробластами. Это взаимодействие, осуществляемое через высокопроницаемые контакты, показано для смешанной культуры ткани и приводит там не только к выравниванию потенциалов между кардиомицитами и фибробластами, но и к прямой передаче потенциала действия от кардиомиоцита к фибробласту. На основании исследований, которые продемонстрировали электрическое взаимодействие этих клеток в целом сердце, появилось предположение, что между кардиомиоцитами и фибробластами существуют одиночные или кластровые коннексоны. В настоящее время доказано, что в ткани сердца фибробласты и кардиомиоциты, контактирующие друг с другом, содержат в контактных зонах коннексин Cx54, что полностью подтверждает гипотезу о возможности передачи электрического сигнала между этими клетками.

Таким образом, растяжение кардиомиоцита приводит к его деполяризации, а растяжение фибробласта — к его гиперполяризации. В физиологических условиях установлено некое равновесие этих процессов. При патологии реакция на растяжение крайне выражена у обоих типов клеток. В этом случае важна степень их межклеточного взаимодействия и степень реакции на механический стресс у каждого типа клеток. Если гиперполяризация у фибробластов больше, чем деполяризация у кардиомиоцитов (разумеется, прежде всего у пейсмейкерных клеток) и влияние со стороны фибробластов большее, наблюдается урежение ритма сердца вплоть до его остановки. Если деполяризация у кардиомиоцитов больше, чем переданная от фибробластов гиперполяризация, то наблюдаются аритмии вплоть до фибрилляции сердца. Математическое моделирование этих ситуаций полностью подтверждает экспериментальные данные.

Эта принципиально новая теория имеет не только фундаментальное значение с позиций новых представлений о работе сердца в норме и патологии, но и клиническое, особенно для случаев медленного хронического растяжения миокарда, например при увеличении внутрисердечного давления. В этом случае даже изменение позы человека, перенесшего, например, инфаркт миокарда, за счет изменения внутрикамерного давления и, следовательно, растяжения ткани сердца, приводит к известным драматическим последствиям.

Резюме

1. Помимо кардиомиоцитов сердце состоит и из немышечных клеток, 90 % которых представляют собой сердечные фибробласты.

2. Фибробласты являются электроневозбудимыми, но механосенситивными клетками, мембрана которых имеет механосенситивные ионные каналы.

3. Механоиндуцированный потенциал сердечных фибробластов является электрофизиологическим проявлением механической стимуляции этих клеток.

4. В сердечной ткани сжатие фибробластов приводит к деполяризации, а растяжение — к гиперполяризации их мембран.

5. В сердце фибробласты контактируют между собой при помощи щелевых контактов. Межклеточное электротоническое взаимодействие фибробластов друг с другом было показано электрофизиологическими методами и доказано наличием коннексинов Cx40 и Cx45.

6. Межклеточное электротоническое взаимодействие фибробластов с кардиомиоцитами было косвенно показано электрофизиологическими методами и доказано наличием коннексина Сх45 между фибробластами и кардиомиоцитами.

7. В гипертрофированном сердце электрофизиологические параметры фибробластов и их реакция на механическое воздействие существенно меняются. При крайне малой величине растяжения ткани по сравнению с контролем чувствительность фибробластов к механическому воздействию значительно возрастает.

8. Сжатие изолированных фибробластов увеличивает проводимость их мембраны, т.е. деполяризует клетку.

9. Растяжение изолированных фибробластов уменьшает проводимость их мембраны, т.е. гиперполяризует клетку.

10. Растяжение кардиомиоцита приводит к его деполяризации, а растяжение фибробласта – к его гиперполяризации. В физиологических условиях установлено некое равновесие этих процессов.

11. При патологии сердца реакция на растяжение крайне выражена у обоих типов клеток. Если гиперполяризация у фибробластов больше, чем деполяризация у кардиомиоцитов, и влияние со стороны фибробластов большее, наблюдается урежение ритма сердца вплоть до его остановки. Если деполяризация у кардиомиоцитов больше, чем переданная от фибробластов гиперполяризация, то наблюдаются аритмии вплоть до фибрилляции сердца. В этом случае важна степень их межклеточного взаимодействия и степень реакции на механический стресс у каждого типа клеток.

Вопросы для повторения

1. Охарактеризуйте электрофизиологические характеристики сердечных фибробластов.

2. Какое влияние оказывает внутриклеточная поляризация фибробластов сердца и растяжение ткани сердца на их электрофизиологические параметры?

3. Каким образом фибробласты сердца взаимодействуют между собой?

4. Как фибробласты взаимодействуют с кардиомиоцитами?

5. Как меняются электрифизиологические свойства фибробластов сердца при возрастной гипертрофии миокарда и гипертрофии, связанной с патологией сердца?

6. Как меняется реакция фибробластов сердца на растяжение ткани после инфаркта миокарда?

7. К какому эффекту приводит сжатие изолированных фибробластов?

8. К какому эффекту приводит растяжение изолированных фибробластов?

9. Нарисуйте вольт-амперные характеристики, отражающие эффект сжатия и растяжения изолированного фибробласта сердца.

10. В чем заключается роль взаимодействия кардиомиоцитов и фибробластов в механизме механоэлектрической обратной связи в здоровом сердце и сердце с патологиями?



CHRISTIAN BAUER

Раздел IX

ФИЗИОЛОГИЯ КРОВИ

Кровь находится во всех органах. Из нее они получают вещества, необходимые для выполнения регулируемых функций (кислород, питательные вещества, гормоны), и отдают обратно в кровь как продукты обмена веществ, так и гормоны. Кровь переносит также тепло. Таким образом, мы имеем дело с **системой транспорта и коммуникаций**, необходимой для поддержания нормального функционирования организма. Поскольку кровь находится в постоянном контакте со всеми органами, она может нести важную информацию о нормальных и патологически измененных функциях, протекающих в них. Так, парциальное давление O_2 и CO_2 в артериальной крови — хорошие индикаторы функционирования легких, концентрация креатинина в плазме позволяет делать выводы о выделительной функции почек, а концентрация гормонов в крови свидетельствует об интенсивности работы эндокринных желез. Кроме транспортной и коммуникационной функций кровь выполняет защитную функцию (от вирусов, бактерий, грибов и патологически измененных клеток). Лейкоциты, группа высокоспециализированных клеток крови, с помощью специфической системы сигналов распознают чужеродные или собственные видоизмененные клетки и с помощью специальных защитных механизмов обезвреживают их. Система свертывания защищает от потери крови при повреждении сосудистой системы. Ее важнейшие компоненты, запускающие соответствующий ремонт, поддерживающие его и обычно приводящие к успешному завершению, — это белки, участвующие в процессах свертывания, и тромбоциты. В этом разделе пойдет речь о разнообразных подсистемах крови, решающих различные задачи. В некоторых случаях будут представлены картины болезней, в том числе и довольно редкие. Анализ их причин позволяет лучше понять механизмы физиологических функций.



СОСТАВ И ОБЪЕМ КРОВИ

59.1. ОБЪЕМ КРОВИ КАК ФУНКЦИЯ ВЕСА ТЕЛА

Кровь состоит из воды, в которой растворены электролиты, водорастворимые питательные вещества, витамины, а также газы. Кроме того, она содержит белки, с которыми связаны плохо растворимые вещества, а также различные популяции клеток: **эритроциты** (красные кровяные тельца), **лейкоциты** (белые кровяные тельца) и **тромбоциты** (кровяные пластинки). В процентном отношении к весу тела объем крови составляет у взрослых 6 – 8 % массы тела без учета жира. У новорожденных детей это отношение в связи с низким процентом жира составляет 8 – 9 %. Нормальный объем крови необходим для поддержания процесса кровообращения, поскольку величина объема крови определяет давление в центральных венах и, за счет этого, объемы наполнения и выброса крови сердцем. Измерение объема крови осуществляется с помощью растворения индикаторов (объем распространения = = инъецированное количество, соответственно общая радиоактивность/концентрация в крови), напрямую с помощью маркирования ^{51}Cr эритроцитов или косвенно посредством определения объемов плазмы с помощью альбумина, маркированного ^{131}I, и гематокрита по формуле: объем крови = величина объема плазмы/1-гематокрит. Гематокрит — это часть объема крови, приходящаяся на ее клетки. Так как эритроциты составляют 99 % гематокрита, определение «эритрокрит» было бы точнее. Его нормальное значение у женщин составляет 0,37 – 0,47, а у мужчин – 0,40 – 0,54 (табл. 59.1).

Таблица 59.1

Нормальные значения для параметров эритроцитов и гемоглобина

Показатель	Женщины	Мужчины
Концентрация гемоглобина (Hb), г/л крови	120 – 160	140 – 180
Гематокрит (фракция)	0,37 – 0,47	0,40 – 0,54
Число эритроцитов, 10^{12}/л крови = = 10^6/мкл крови	4,2 – 5,4	4,6 – 5,9
Средняя концентрация Hb в эритроцитах, г/л эритроцитов	320 – 360	
Средняя Hb-масса одного эритроцита, пг = 10^{-12} г	27 – 32	
Средний объем одного эритроцита (MCV), фл = 10^{-15} л	80 – 100	
Доля ретикулоцитов, %	0,5 – 2	

В силу высокой концентрации эритроциты определяют **вязкие (реологические) свойства** крови, которые в свою очередь важны для ее движения по сосудистой системе. Вязкость определяется гематокритом, и с его увеличением она возрастает. Поскольку сопротивление потоку крови увеличивается прямо пропорционально повышению вязкости (закон Хагена–Пуазейля), увеличение гематокрита означает увеличение нагрузки на сердце и может привести к недостатку снабжения кислородом тканей организма.

59.2. СОСТАВ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Плазма крови состоит на 90 % из воды и на 10 % из растворенных веществ. Из твердого остатка на долю белков приходится около $^2/_3$, остальное — это низкомолекулярные вещества и электролиты. За этими сухими цифрами скрывается поразительное многообразие функций. Особенно разнообразны функции белков плазмы. Они принимают участие в процессах транспорта, а также в защитной и свертывающей функциях крови. Кроме того, белки определяют величину объема плазмы. Наряду с белками там находятся гормоны и питательные вещества, которые переносятся между различными органами. К продуктам обмена веществ относятся органические кислоты и азотсодержащие вещества (мочевина, мочевая кислота, креатинин). И наконец, в плазме еще содержатся электролиты, различное распределение которых между вне- и внутриклеточной жидкостью является необходимым условием для возникновения мембранного потенциала клеток, а также поддержания постоянства клеточного объема. Рассмотрим эти вопросы более подробно.

Плазму получают с помощью центрифугирования крови, обработанной антикоагулянтами. Концентрация белков в этой жидкости составляет около 70 г/л. Отцентрифугировав свернувшуюся кровь, можно получить **кровяную сыворотку**. Она отличается от плазмы отсутствием главного белка свертывания крови — фибриногена. Белки плазмы крайне гетерогенны: в настоящее время доказано существование более ста белков, имеющих различное молекулярное строение. Их разделение с помощью электрофореза позволило выявить пять основных фракций: альбумин, α_1- и α_2-глобулины, β-глобулины и γ-глобулины. В табл. 59.2 перечислены некоторые представители этих классических белковых групп.

Последующее обсуждение функций плазмы будет сфокусировано на роли белков в поддержании ее объема и обеспечения транспортной функции. Роль плазмы в выполнении функций защиты и свертывания будет обсуждаться далее в этом разделе. Альбумин обеспечивает **коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление** крови, важное для поддержания постоянства объема плазмы. Благодаря своему низкому по сравнению с другими белками плазмы молекулярному весу (66 кДа) и высокой концентрации (45 г/л плазмы) он обеспечивает 80 % коллоидно-осмотического давления (KOD). При нормальных концентрациях белка KOD плазмы составляет 25 мм рт. ст. (3,3 кПа). Стенка капилляров мало проницаема для белков, поэтому их концентрация в жидкости межклеточного пространства меньше, чем в плазме крови. KOD в межклеточной жидкости составляет лишь 5 мм рт. ст. (0,7 кПа). Разница KOD плазмы крови и межклеточной жидкости определяет соотношение между объемами плазмы и жидкости межклеточного пространства. Разница в величине KOD противодействует гидростатическому давлению и удерживает жидкость в системе кровообращения.

При снижении концентарции альбумина в плазме падает значение KOD, объем жидкости в межклеточном пространстве увеличивается, что и приводит к **отеку**. Такое патологическое снижение концентрации альбумина может возникнуть при повышенном выделении почками этого белка (отек при нефротическом синдроме) или при низком содержании белков в пище (голодный отек). В обоих случаях при лечении человеческим альбумином распределение жидкости между внутрисосудистым и межклеточным пространствами вновь возвращается к нормальным значениям.

Специфические транспортные белки, такие как апотрансферрин (железосвязывающий белок), транскобаламин (глобулин, связывающий витамин B_{12}) или транскортин (кортизолсвязывающий глобулин), представляют собой не просто цистерны, перевозящие вещества к клеткам-мишеням, но и являются системой запасания, из которой при острой необходимости могут быть извлечены те или иные вещества.

Огромное физиологическое и медицинское значение имеют **липопротеины**, которые принимают участие в транспорте холестерина, холиновых эфиров, фосфоглицеридов и триацилглицерина. Известны различные классы липопротеинов, чьи липидные и белковые части могут сильно различаться. На основании плотности липопротеины можно разделить на следующие группы: с очень низкой плотностью (Very Low Density Lipoproteins, VLDL – ЛОНП), средней плотностью (Intermediate Density Lipoproteins, IDL – ЛСП), низкой плотностью (Low Density Lipoproteins, LDL ЛНП) и высокой плотностью (High Density Lipoproteins, HDL – ЛВП). Наибольшей плотностью среди ЛОНП обладают обогащенные липидами хиломикроны.

Различная плотность липопротеинов связана с процентным содержанием жиров (остальное составляют белки), которые у ЛОНП составляют около 90 % всей массы, а у ЛВП – 50 %.

Хиломикроны и **ЛОНП** особенно богаты триацилглицеринами. Хиломикроны обеспечивают транспорт этих жиров из тонкого кишечника в периферическую кровь (пищевой жир), тогда как ЛОНП экспортируют из печени на периферию синтезируемые в ней эндогенные триацилглицерины. В тканях триацилглицерины отщепляются, и таким образом из ЛОНП получаются ЛСП и ЛНП. Из всех липопротеинов плазмы **ЛНП** содержат наибольшее количество холестерина и

Таблица 59.2

Белки плазмы крови человека (выборка)

Белок	Концентрация, г/л плазмы	Функция
Альбумин	35—55	Коллоидоосмотическое давление; транспортная функция (например, жирные кислоты, Ca^{2+})
α_1-Глобулины		
α_1-Антитрипсин (α_1-Антипротеназа)	2 -4	Ингибитор протеаз (тромбин, плазмин, эластаза, трипсин, химотрипсин)
α_1-Липопротеин (High Density Lipoprotein, HDL — липопротеин высокой плотности, ЛВП)	3 8	Транспорт липидов (предпочтительно фосфоглицериды)
Протромбин (фактор свертывания II)	0,05—1	Предшественник тромбина (свертывание)
α_2-Глобулины		
α_2-Макроглобулин	2 3	Ингибитор протеазы (тромбин, плазмин)
α_2-Антитромбин III	0,2 0,3	Ингибитор тромбина
α_2-Гаптоглобин	1—3	Связывание гемоглобина
Плазминоген	0,1 0,2	Предшественник плазмина
β-Глобулины		
β-Липопротеин (Low Density Lipoprotein, LDL — липопротеин низкой плотности, ЛНП)	3—8	Транспорт липидов (предпочтительно холестерин и холиновый эфир)
Апотрансферрин	2 -4	Транспорт железа
Гемопексин	0,5—1	Гемсвязывание
Фибриноген (фактор свертывания I)	2—4,5	Свертывание крови
С-реактивный белок	< 0,01	Способствует фагоцитозу
γ-Глобулины	7—15	Иммуноглобулины (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD)

холиновых эфиров, которые в их составе попадают в печень и к другим клеткам организма, где встраиваются в плазматические мембраны. Транспорт ЛНП внутрь клетки происходит с помощью ЛНП-рецептора, который находится на поверхности мембраны клетки. **ЛВП** обеспечивает обратный транспорт излишков холестерина к тем структурам печени, в которых происходит его переработка в желчные кислоты. Важное значение при патологии имеет высокодостоверная корреляция между повышенным уровнем холестерина и возникновением артериосклероза, а также заболеваний коронарных сосудов сердца. В этой связи особое значение имеют ЛНП, концентрация которых в плазме коррелирует с атеросклерозом. При так называемой семейной гиперхолистеринемии наблюдается дефект ЛНП-рецептора, из-за чего циркулирующий в крови ЛНП не может быть захвачен клетками. Это уже в детском возрасте приводит к гиперхолистеринемии и рано возникающим атеросклеротическим изменениям больших сосудов.

59.2.1. Электролиты плазмы

Большинство электролитов, которые растворены в плазме, имеют осмоляльную концентрацию 290 мосмоль/кг H_2O. Катионы и анионы распределены определенным образом во внутриклеточной и внеклеточной жидкостях. Высокая концентрация натрия во внеклеточной жидкости имеет значение для поддержания внеклеточных объемов, тогда как высокая внутриклеточная концентрация калия в сочетании с различной проводимостью плазматической мембраны для ионов Na^+ и K^+ является необходимым условием для возникновения мембранного потенциала.

Осмотически активные частицы (осмолиты) обеспечивают на мембранах, проницаемых только для воды

(полупроницаемые мембраны), осмотическое давление, которое в соответствии с законом Вант-Гоффа при 37 °С (310 К) составляет 5800 мм рт. ст. (770 кПа). В капиллярах это давление не является действующей силой, поскольку их эндотелий хорошо проницаем для электролитов. Для белков плазмы ситуация иная, так как средняя коллоидно-осмотическая разность давления в 20 мм рт. ст. (25 – 5 = 20) является силой, действующей через капиллярную стенку. Приготовленные для внутривенного введения солевые растворы должны иметь то же осмотическое давление, что и плазма, т.е. быть **изотоничными**. Если осмотическое давление инфузионного раствора выше (**гипертонический раствор**), чем плазмы, это может привести при инфузии к выходу воды из клеток организма. При использовании **гипотонического раствора** вода, наоборот, устремляется в клетки и возникает их отек. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что раствор такой же осмоляльности, что и плазма, является изотоническим, только если клеточная мембрана практически непроницаема для рассматриваемых частиц. Это верно для ионов Na^+, однако не для изоосмоляльного раствора мочевины.

Резюме

1. Кровь состоит из жидкой фракции и фракции форменных элементов.
2. В жидкой фракции находятся электролиты, питательные вещества, витамины, а также газы и белки.
3. Форменные элементы крови включают в себя эритроциты, лейкоциты и тромбоциты.

Вопросы для повторения

1. Как измеряют объем крови?
2. Что определяет реологические свойства крови?
3. Что представляет собой плазма крови и как ее получают?
4. Что представляет собой сыворотка крови?
5. Что такое онкотическое давление крови?
6. Какие белки относятся к транспортным?
7. Что такое хиломикроны?
8. Какова роль электролитов плазмы крови?

60 ГЛАВА ФОРМЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КРОВИ

Клетки крови можно разделить по морфологическим и функциональным критериям на эритроциты (красные кровяные тельца), лейкоциты (белые кровяные тельца) и тромбоциты (кровяные пластинки). Эритроциты красного цвета, так как содержат гемоглобин, красный пигмент крови. Численно они значительно превосходят все остальные клетки крови, их главная задача — транспорт газов между легкими и тканями. Лейкоциты, напротив, весьма гетерогенная популяция. Они являются основной частью защитных систем, которые способны распознать чужеродное в организме и в большинстве случаев уничтожить его. Тромбоциты — это маленькие неприметные пластинки, которые активно и целенаправленно активируют широкий спектр реакций, когда необходимо обеспечить целостность поврежденных сосудов и их восстановление.

60.1. РАЗЛИЧНЫЕ КЛЕТКИ КРОВИ ВОЗНИКАЮТ ИЗ ГЕМОПОЭТИЧЕСКОЙ СТВОЛОВОЙ КЛЕТКИ

Клетки крови образуются в **гемопоэтической ткани**, которая находится у плода в печени, селезенке и в конце внутриутробного развития в костном мозге, а у взрослого — только в красном костном мозге плоских костей. Она содержит **стволовые клетки**, из которых образуется все многообразие клеток крови: эритроциты, все формы лейкоцитов, а также тромбоциты. Стволовые клетки обладают двумя свойствами, которые в подобной комбинации не встречаются у других клеток организма: они **полипотентны**, т.е. их дифференцировка ведет к появлению различных форм клеток крови, и обладают способностью к **самовоспроизведению**, т.е. способны производить абсолютно идентичную копию самих себя. Полипотентные стволовые клетки в процессе пока еще до конца не понятых стадий дифференцировки превращаются в клетки-предшественники, развивающиеся в зрелые клеточные формы, которые и встречаются в крови или тканях (рис. 60.1). Путь окончательной дифференцировки гемопоэтической клетки-предшественника необратим. Скопление таких клеток, которые под влиянием **гемопоэтических факторов роста** делятся и дальше дифференцируются, называется **пролиферирующим пулом**. При необходимости способность к делению этой клеточной популяции может сильно возрасти; например, эритропоэзный резервный потенциал костного мозга позволяет в 5—10 раз увеличить продукцию эритроцитов.

Время жизни зрелой клетки крови в организме различно. Эритроциты циркулируют 120 дней, прежде чем после 300 км путешествия будут разрушены мононуклеарной фагоцитарной системой селезенки и печени. При скорости замены 1% эритроцитов в день можно вычислить, что у взрослого человека в секунду образуется 3 млн новых эритроцитов для того, чтобы поддерживать их количество в крови на постоянном уровне. Чтобы поддерживать эту потрясающую скорость обновления, необходима соответствующая скорость синтеза ДНК и гемоглобина. Важным кофактором для образования ДНК является кобаламин (витамин B_{12}) и фолиевая кислота, тогда как наличие железа определяет скорость синтеза гемоглобина. При недостатке одного из этих веществ может возникнуть недостаток эритроцитов (анемия). При этом в циркулирующих эритроцитах в зависимости от причины наблюдаются характерные изменения. Время жизни других неэритроцитарных клеток крови очень различно. Лимфоциты, образующиеся в костном мозге и проходящие дальнейшую дифференцировку в лимфоидной ткани, циркулируют между кровью, лимфой, селезенкой и лимфатическими узлами в течение нескольких месяцев в качестве «стражников». Напротив, гранулоциты живут очень недолго, время их жизни составляет лишь около 10 ч, тогда как моноциты и тромбоциты циркулируют 7—10 дней.

60.1.1. Использование факторов гемопоэза для лечения

Были выделены многочисленные гемопоэтические факторы роста и дифференцировки, а также частично клонирован кодирующий их ген. Только немногие из них действуют на специфическую популяцию клеток-предшественников. К ним относятся гормоны **эритропоэтин** (место образования, главным образом, почка) и **тромбопоэтин** (место образования, главным образом, печень). Многие факторы гемопоэза образуются локально в костном мозге и воздействуют паракринно на соседние с ними клетки. К таким паракринным факторам относятся интерлейкины и так называемые факторы, стимулирующие колонии (Colony Stimulating Factors, **CSF — КСФ**). Широким спектром действия обладает **интерлейкин 3**, который на ранних стадиях гемопоэза действует и на стволовые клетки. На поздней стадии дифференцировки в действие вступают специфические факторы роста: эритропоэтин, который действует на проэритробласты; GM-CSF (ГМ-КСФ) и G-CSF (Г-КСФ) (факторы, стимулирующие колонии, активирующие клетки-предшественники гранулоцитов или клетки-предшественники мак-

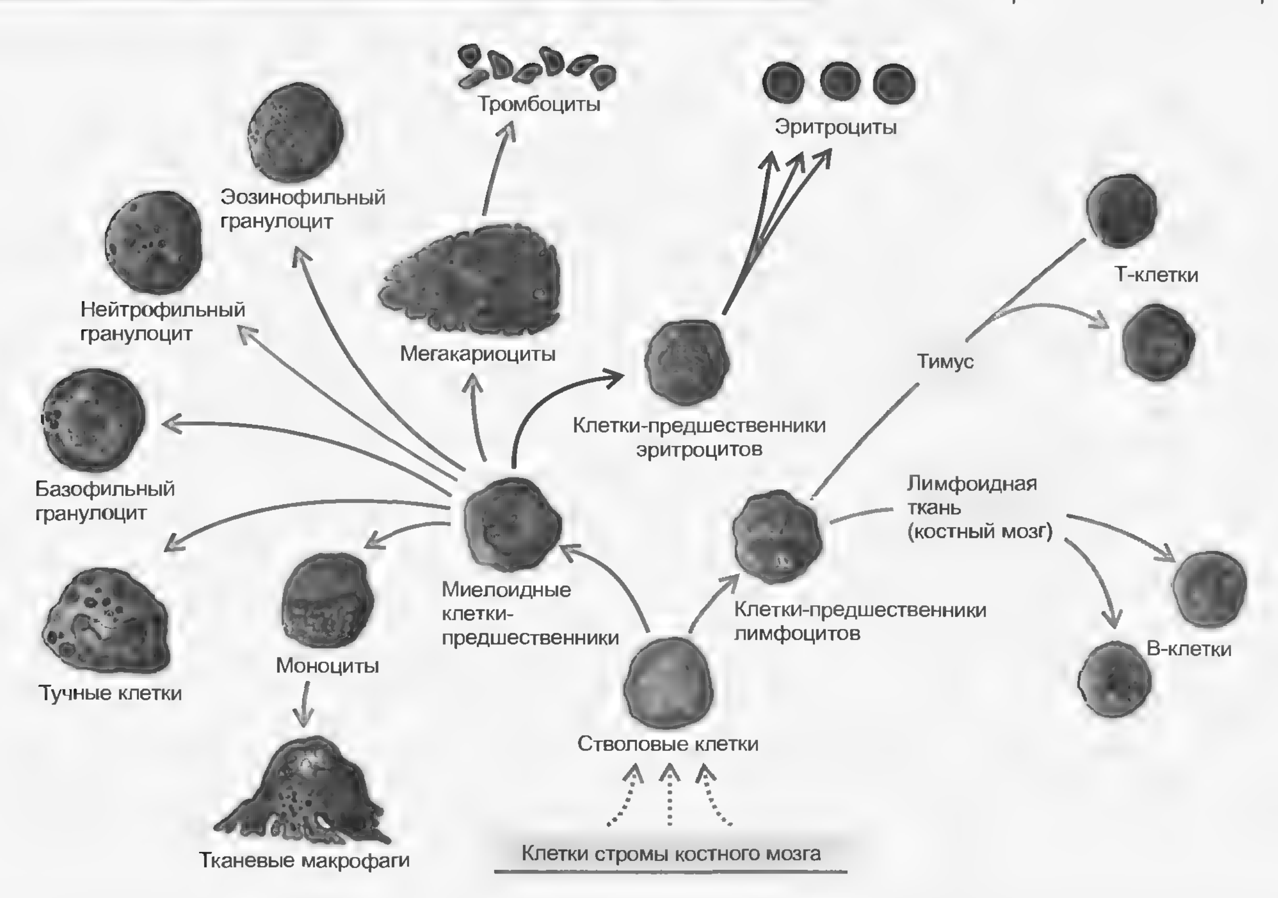


Рис. 60.1. Генеалогическое древо развития и дифференцировки клеток крови. Исходным пунктом дифференцировки клеток крови является полипотентная стволовая клетка, способная производить идентичные копии себя самой (саморепликация). Этот процесс самоподдержания регулируется в том числе факторами, которые выделяются клетками стромы костного мозга (пунктирные стрелки). Из полипотентных стволовых клеток возникают, прежде всего, две формы дифференцированных миелоидных и лимфоидных клеток-предшественников, которые, в свою очередь, развиваются в зрелые клетки крови за счет дальнейших этапов дифференцировки. Эти стадии развития объединяются понятием «конечная дифференцировка», так как они необратимы и могут проходить лишь в направлении дальнейшего развития к зрелым клеткам крови. Лимфоидные предшественники приобретают свои окончательные свойства в тимусе (Т-лимфоциты) или в костном мозге (В-лимфоциты). Митоз и созревание клеток-предшественников регулируют образуемые локально гемопоэтические факторы роста (colony stimulating factors, CSF — КСФ), а также интерлейкины (например, интерлейкин 3). Кроме того, эритропоэтин как гормон действует на эритроидные клетки-предшественники, а тромбопоэтин — на мегакариоциты

рофагов); тромбопоэтин, который митогенно воздействует на мегакариоциты, т. е. клетки, от которых «отшнуровываются» тромбоциты.

Эти гемопоэтические факторы могут быть воспроизведены с помощью **рекомбинантных методов** и генной технологии находить свое применение для лечения, например, анемии, возникшей вследствие хронического нарушения функции почек (эритропоэтин), и при лейкоцитопении (ГМ-КСФ, Г-КСФ), которая может возникнуть после трансплантации костного мозга или хемотерапии у раковых больных.

60.2. ГЛАВНАЯ ФУНКЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ — ТРАНСПОРТ ГАЗОВ

В нормальных условиях человек потребляет ежедневно около 400 л кислорода. Кислород в крови связывается с гемоглобином, содержащимся в эритроцитах. Далее он транспортируется от легких в ткани; на обратном пути к легким гемоглобин принимает участие в транспорте CO_2. Эритроциты обладают особым образом устроенным подмембранным цитоскелетом, который имеет важное значение при их деформации в узких капиллярах тканей и соответственно для микроциркуляции. На внешней стороне мембраны эритроцитов находятся особые структуры, антигены, определяющие групповую принадлежность крови, что имеет практическое значение при переливании крови.

60.2.1. Изменение формы эритроцитов в узких капиллярах

Эритроциты — это двояковогнутые диски, которые имеют диаметр около 7,5 мкм и толщину посередине 1,5 мкм. Они хорошо приспособлены для транспорта газа, поскольку их форма обеспечивает высокое отношение «поверхность—объем», а при прохождении по



Рис. 60.2. Обратимое изменение формы эритроцитов в области капилляров

капиллярам эритроциты могут хорошо деформироваться (рис. 60.2). Это в соответствии с эффектом Фареуса – Линдквиста значительно улучшает реологические характеристики крови. В обеспечении этих свойств важную роль играет **подмембранный цитоскелет** эритроцита, о чем и пойдет речь ниже.

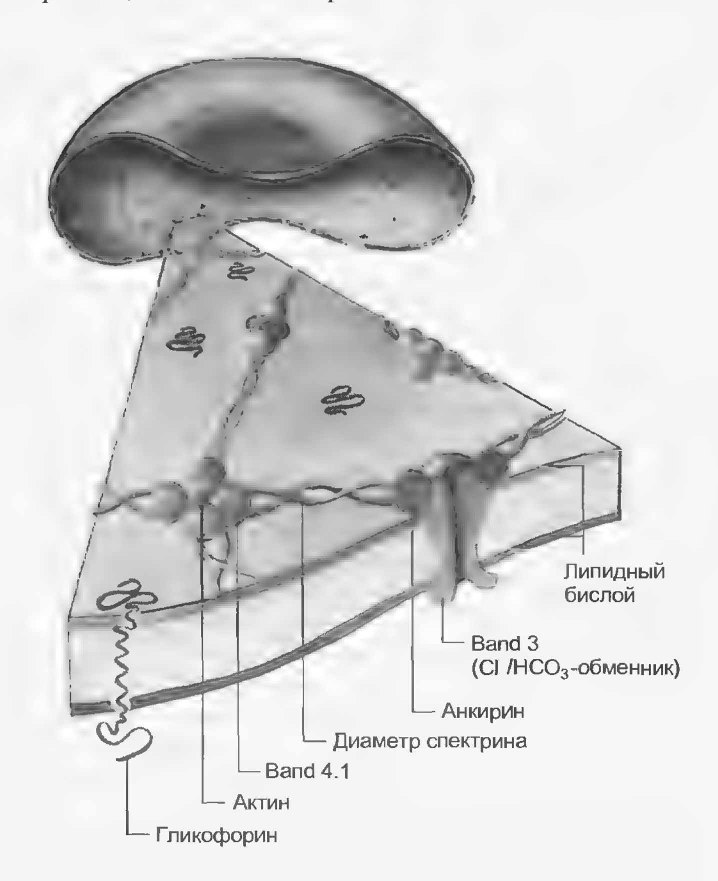


Рис. 60.3. Расположение важнейших составных частей подмембранного цитоскелета эритроцита. Нитеподобные димеры спектрина образуют сети, которые скрепляются друг с другом за счет анкирина и белка Band 4.1. Прикрепление Cl^- / HCO_3^--обменников (белков Band 3) на димерах спектрина осуществляется посредством молекул анкирина (розовый). Гликофорин — это белок мембраны, который пронизывает мембрану эритроцита по всей ее длине. Внутри мембраны он связан с белками Band 3 и 4.1 (цифры в названиях белков относятся к нумерации электрофорезных полосок при разделении компонентов белков мембраны эритроцитов)

Мембрана эритроцита состоит из двойного липидного слоя, который пронизан гликофорином, а также белками каналов, переносчиком глюкозы GLUT1, водным каналом аквапорином или Cl^-/HCO_3^--обменником (Band 3). На стороне, обращенной к цитозолю, располагается молекулярная сеть, т.е. подмембранный цитоскелет.

Главные компоненты этой сети образованы нитеподобными молекулами спектрина, которые связаны друг с другом анкирином и другими связывающими белками (Band 4.1, актин) (рис. 60.3). Пока не известно, какие из этих компонентов цитоскелета эритроцита отвечают за его деформацию. Все же можно связать определенную форму анемии с дефектом анкирина, белка цитоскелета эритроцитов, который приводит к кеглеобразному изменению формы самих эритроцитов (**врожденный сфероцитоз**). Эти сфероциты механически крайне нестабильны, в результате чего их время жизни сильно сокращено (менее 10 дней). Вследствие этого возникает анемия, так как повышенное новообразование эритроцитов неспособно компенсировать их ускоренное разрушение. Поскольку элиминация состарившихся или имеющих дефектную мембрану эритроцитов осуществляется мононуклеарной фагоцитарной системой селезенки, после удаления селезенки длительность жизни сфероцитов возрастает до 80 дней, за счет чего анемия значительно уменьшается.

60.3. АНТИГЕНЫ НА ПОВЕРХНОСТИ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ ОПРЕДЕЛЯЮТ ГРУППЫ КРОВИ

Коротко основы учения о группах крови можно изложить следующим образом. Антигены, определяющие группы крови, находятся на поверхности мембраны эритроцитов (АВ0-, резус и другие системы) и могут взаимодействовать с соответствующими антителами (IgM) плазмы, что приводит к агглютинации эритроцитов (несовместимость групп крови). Обычно этого не происходит, так как в плазме крови группы крови А встречаются лишь анти-В-антитела (β-агглютинины). В группе крови В плазма содержит только анти-А-антитела (α-агглютинины), и в плазме крови, относящейся к группе АВ, эти антитела (агглютинины) отсутствуют. Плазма крови группы 0 содержит как анти-А-, так и анти-В-антитела (α- и β-агглютинины), но эритроциты не содержат А- или В-антигенов (А- или В-агглютиногенов). Кровь с резус-группой антигена D (Rh^+) агглютинирует с анти-D-антителами (IgG, проникающие в плаценту). В процессе родов эритроциты резус-положительного ребенка могут попасть в систему кровообращения его резус-отрицательной матери, вследствие чего она образует (сенсибилизация) анти-D-антитела (обладающие способностью проникать через плаценту), и следующий резус-положительный ребенок будет поражен уже в матке. Рассмотрим эти вопросы подробнее.

На поверхности мембраны эритроцитов находятся гликолипиды, обладающие антигенными свойствами. Они называются антигенами, так как побуждают иммунную систему чужого организма к образованию антител. **Антигены групп крови** узнаются антителами сыворотки, что приводит к **агглютинации** (склеиванию) эритроцитов с последующим их гемолизом. Антигены групп крови встречаются не только на мембранах эритроцитов, но других клеток организма (эндотелиальных, эпителиальных, тромбоцитах, лейкоцитах). Антигены групп крови по своему строению генетически зафиксированы и, таким образом, представляют часть **иммунологической индивидуальности** человека. Лишь однояйцевые близнецы обладают полностью идентичными образцами антигенов клеточной поверхности и вследствие этого одинаковыми группами крови. Поскольку группы крови обусловлены специфическими компонентами мембраны, которые вызывают у чужих организмов реакцию иммунной системы в виде образования антител, их необходимо учитывать при переливании крови и во всех случаях определять совместимость групп крови. В практике переливания крови особое значение имеют **АВ0-система** и **резус-система**, поэтому они должны быть обсуждены подробнее.

60.3.1. АВ0-система

АВ0-система групп крови наследуется в соответствии с законом Менделя. Гены А и В кодируют группы крови А и В, которым соответствует специфический углеводный компонент на конце молекулы гликолипида. Таким образом, люди различаются между собой наличием на мембране эритроцитов антигенов А, В или обоих АВ. У индивидуумов с группой крови 0 (группа крови I) в молекуле гликолипида отсутствует углеводный компонент, определяющий группы крови А или В. Эта основная структура является антигенно «немой» и получила поэтому наглядное обозначение — группа крови 0, хотя, собственно, не имеется никакого «0-антигена».

В плазме крови людей содержатся антитела (агглютинины) к **соответственно отсутствующему антигену**, итак: анти-В (β-агглютинин) у лиц с группой крови А, анти-А (α-агглютинин) у людей с группой крови В, анти-А и анти-В (α-агглютинин и β-агглютинин) у лиц с группой крови 0 и у людей с группой крови АВ в плазме крови нет α-агглютинина и β-агглютинина (рис. 60.4). Антитела системы АВ0 относятся к иммуноглобулинам класса М (IgM).

60.3.2. Резус-система

Добавление в сыворотку крови кролика, иммунизированного эритроцитами макаки-резус, эритроцитов человека приводит к агглютинации эритроцитов в пробах крови у 85 % всех европейцев. Эта резус-система групп крови состоит у человека из трех различных антигенов (агглютиногенов), которые обозначаются С, D и Е.

Антиген D имеет наиболее сильное антигенное действие, так что люди, эритроциты которых обладают им, называются **резус-положительными**. У **резус-отрицательных** людей антиген D на поверхности мембраны эритроцитов отсутствует. В Европе резус-положительные свойства обнаруживаются у 85 % и резус-отрицательные у 15 % населения. В отличие от АВ0-системы врожденных антител против резус-антигенов нет, они обычно не встречаются в плазме крови. Эти антитела

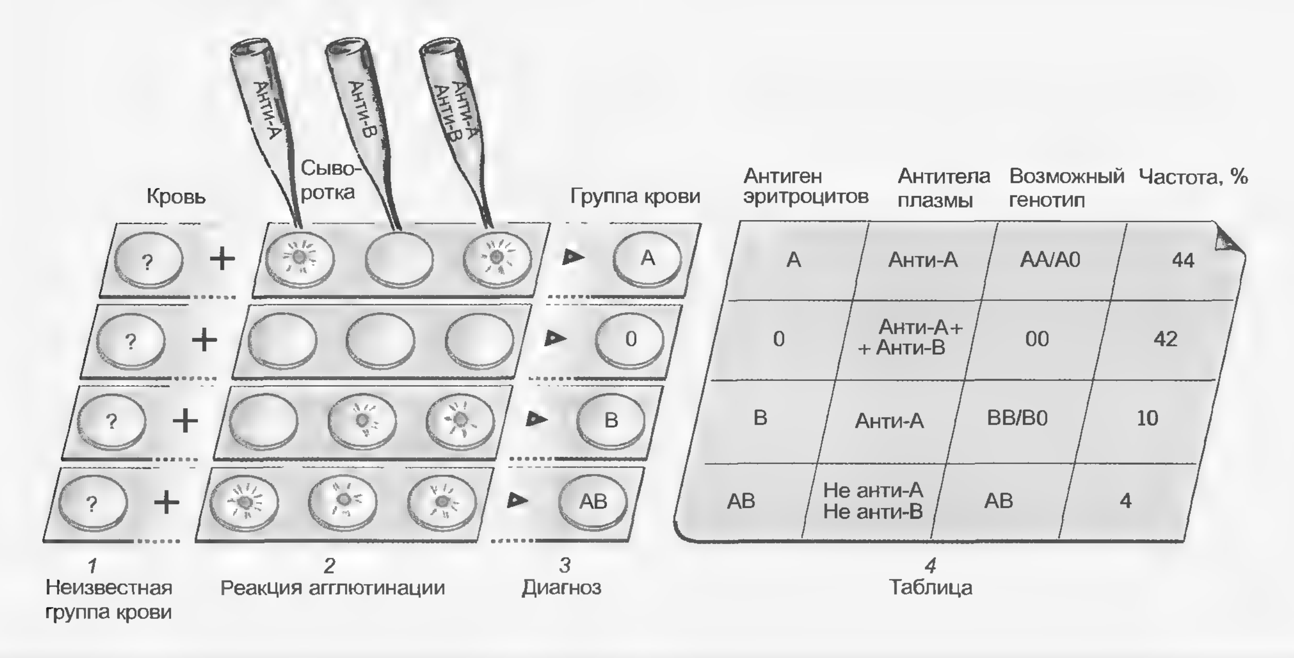


Рис. 60.4. Группы крови человека в АВ0-системе. Пробы крови людей, чьи группы неизвестны (*1*), смешиваются с анти-А, анти-В или анти-А + анти-В. В зависимости от возникновения или отсутствия агглютинации (*2*) может быть определена группа крови (*3*). В таблице (*4*) приведены соответствующие каждой группе антигены эритроцитов, присутствующие в плазме антитела, возможный генотип, равно как и средняя частота встречаемости групп крови у населения Западной Европы

возникают лишь тогда, когда кровь от резус-положительного донора переливается резус-отрицательному реципиенту. Иммунная система реципиента будет в таком случае **сенсибилизирована** против резус-антигенов, это означает, что она формирует антитела против резус-антигенов.

Особая форма сенсибилизации против резус-антигенов наблюдается во время **беременности**, когда мать резус-отрицательная и отец резус-положительный, так что ребенок также может быть резус-положительным. Обычно в процессе родов большие объемы (10 – 15 мл) эритроцитов плода переходят в материнскую систему кровообращения. Резус-антигены на мембране эритроцитов плода сенсибилизируют иммунную систему матери и вызывают образование **анти-D-антител (агглютининов)**. Анти-D-антитела принадлежат к иммуноглобулинам класса G, которые имеют гораздо меньший молекулярный вес, чем иммуноглобулины класса M, к которым относятся, например, антитела AB0-системы (см. табл. 61.2). Это образование антител остается для первой беременности без последствий. При последующей беременности резус-положительными детьми достаточно небольшого количества антигенов эритроцитов плода, которые переходят в материнскую систему кровообращения, чтобы побудить уже сенсибилизированную иммунную систему матери к массивной продукции анти-D-антител (см. рис. 61.5). Они могут, как все IgG-антитела, переходить через плаценту в систему кровообращения плода и вызывать агглютинацию и гемолиз его эритроцитов. Главный признак проявляющейся у плода болезни – тяжелая анемия. Это заболевание называется гемолитической болезнью новорожденного (**Morbus haemolyticus neonatorum**, или **Erythroblastosis fetalis**) и в некоторых случаях приводит к смерти ребенка. С образованием антител резус-отрицательной матерью борются посредством так называемой **анти-D-профилактики**. Резус-отрицательной матери сразу же после родов вводится сыворотка, которая содержит высокую концентрацию антител против антигена D. За счет этого попавшие в систему кровообращения матери эритроциты плода, несущие антиген D, маркируются и разрушаются антителами (см. рис. 61.2), прежде чем иммунная система матери будет сенсибилизирована.

60.3.3. Переливание крови

При каждом переливании крови необходимо определить точное соответствие групп крови донора и реципиента, чтобы предотвратить осложнения. Сверх этого для каждого переливаемого кровяного консерванта проводится большая и малая перекрестные пробы, чтобы распознать антигены и антитела, которые не могут быть выявлены посредством тестовых сывороток AB0- или резус-систем. При **большой перекрестной пробе** эритроциты донора и сыворотка реципиента смешиваются и наблюдаются на предмет агглютинации. При **малой перекрестной пробе** сыворотка донора смешивается с эритроцитами реципиента. Появление агглютинации служит противопоказанием для переливания крови. Переливание крови неправильной группы может привести к внутрисосудистому **гемолизу эритроцитов**, так как «заякоренные» на мембране эритроцитов антитела активируют систему комплемента (рис. 60.5), что ведет к разрушению (гемолизу) эритроцитов. Переливание несовместимой группы крови приводит к появлению свободного гемоглобина в крови и моче и может вызывать сосудистый шок и выключение работы почек.

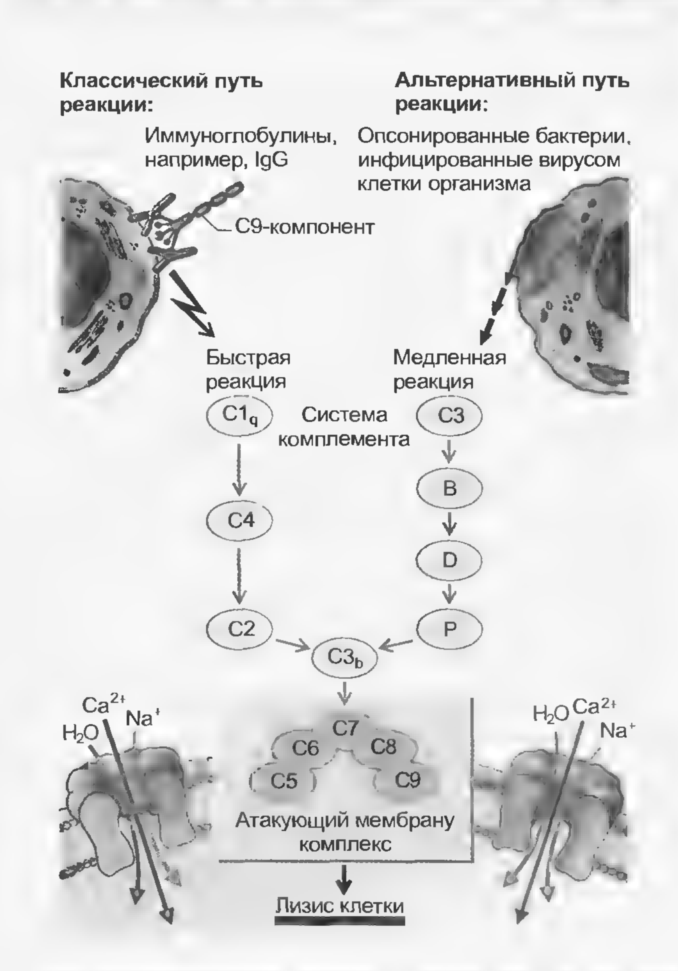


Рис. 60.5. Активация системы комплемента ведет к лизису чужеродных и инфицированных вирусом собственных клеток организма. Чужеродная клетка (слева — классический путь активации системы комплемента) метится (опсонируется) в результате связывания с иммуноглобулинами или (справа — альтернативный путь реакции) особые структуры мембраны (например, липополисахариды или антигены мембраны, индуцированные вирусами) делаются «заметными» для системы комплемента. Продукт $C3_b$ объединяет оба пути реакции. Он расщепляет C5 на $C5_a$ и $C5_b$. Компоненты $C5_{b-8}$ полимеризируются с C9 и образуют трубкообразный атакующий мембрану комплекс, проходящий сквозь мембрану клетки-мишени и приводящий к проникновению внутрь клетки Ca^{2+} (при высоких внутриклеточных концентрациях цитотоксичен!), а также Na^+ и H_2O. Активация каскада реакций системы комплемента включает гораздо больше этапов, чем приводится на схеме. В частности, отсутствуют различные тормозные факторы, которые помогают контролировать избыточную реакцию в системе свертывания и фибринолитической системе

60.4. ТЕСТЫ, ВЫЯВЛЯЮЩИЕ МЕХАНИЗМЫ АНЕМИИ

Существует несколько индексов, позволяющих выявить механизм анемии. Из количества эритроцитов в объеме крови (Ery) и концентрации гемоглобина (Hb) в крови, а также гематокрита (Hkt), могут быть рассчитаны эритроцитарные индексы MCV (УОЭ) = Hkt/Ery, MCH (УМГЭ) = Hb/Ery и MCHC (УКГЭ) = Hb/Hkt. Данные этих тестов позволяют судить о патогенезе анемии: при недостатке кобаламина или фолиевой кислоты увеличены УОЭ и УМГЭ (макроцитарная, гиперхромная анемия), при нарушениях Hb-синтеза (например, недостаток железа) они снижены. Процент новообразованных эритроцитов (ретикулоцитов) в крови снижен при нарушениях процессов пролиферации в костном мозге (например, лучевых поражениях). При высокой скорости новообразования эритроцитов число ретикулоцитов увеличено (например, во время пребывания человека на высоте или при сокращении времени жизни эритроцитов). Эти вопросы нуждаются в детальном рассмотрении.

Количественная оценка красных кровяных телец охватывает определение концентрации или числа эритроцитов, гематокрита и концентрации гемоглобина. Область нормальных значений для этих параметров приведена в табл. 59.1. Из этих измеренных величин могут быть рассчитаны **эритроцитарные индексы**: **MCV** (Mean Cellular Volume – усредненный объем эритроцитов, УОЭ), **MCH** (Mean Cellular Hemoglobin – усредненная масса гемоглобина в эритроците, УМГЭ) и **MCHC** (Mean Cellular Hemolobin Concentration – усредненная концентрация гемоглобина в эритроцитах, УКГЭ). УОЭ = гематокрит/концентрация эритроцитов (фл); УМГЭ = концентрация гемоглобина/концентрация эритроцитов (пг); УКГЭ = концентрация гемоглобина/гематокрит (г/л эритроцитов).

При **анемии** концентрация гемоглобина, число эритроцитов и гематокрит становятся меньше нормальных значений, приведенных в табл. 59.1. Параметры УОЭ и УМГЭ используются для более точной классификации анемий: при увеличенных или сниженных клеточных объемах (УОЭ) говорят о соответственно макроцитарной или микроцитарной анемии, изменяется масса гемоглобина, деленная на эритроцит (УМГЭ), и, таким образом, выделяют гиперхромную (УМГЭ увеличен) или гипохромную (УМГЭ снижен) анемии. **Макроцитарная гиперхромная анемия** возникает после длительного, в течение нескольких месяцев или лет, **недостатка фолиевой кислоты или кобаламина** (витамин B_{12}). Оба вещества необходимы для нормального синтеза ДНК, так что их недостаток приводит к нарушению митоза, особенно в быстро делящихся клетках костного мозга. Однако синтез гемоглобина в цитоплазме клеток-предшественников эритроцитов происходит нормально, так что чрезмерно увеличенные эритроциты (УОЭ > 100 фл) попадают в кровь. При макроцитарной гиперхромной анемии наблюдаются нарушения гранулопоэза и тромбоцитопоэза (панцитопения). Эта форма анемии может возникнуть и в том случае, если человек в течение нескольких лет питается лишь растительной пищей, что приводит к недостатку кобаламина в организме. Дефицит этого вещества может возникнуть и вследствие нарушения его всасывания в желудочно-кишечном тракте, что также служит причиной развития этой макроцитарной гиперхромной анемии. Наиболее частая причина таких нарушений всасывания — недостаток так называемого **внутреннего фактора Касла**, одного из устойчивых к протеолизу гликопротеинов, образуемого обкладочными клетками слизистой желудка, без которого всасывание кобаламина (**внешнего фактора**) в тонком кишечнике невозможно.

При хроническом **недостатке железа** репликация ДНК протекает нормально, но уменьшается синтез гемоглобина и, как следствие, развивается **микроцитарная гипохромная анемия**. Наиболее частой причиной такой железонедостаточной анемии являются потеря крови в результате сильных менструальных кровотечений или кровотечений в области желудочно-кишечного тракта. То, что даже сравнительно небольшие потери крови могут приводить к недостатку железа, становится понятным из данных о балансе железа в организме: из общего количества железа, содержащегося в организме (женщины – 2 г; мужчины – 5 г) около $^1/_3$ находится в связанном состоянии в депо железа (ферритин, гемосидерин), часть входит в состав миоглобина и железосодержащих ферментов, тогда как $^2/_3$ существует в виде железа гемоглобина. Так как 1 г гемоглобина содержит 3,4 мг железа, а за день в кишечнике всасывается максимально от 1 до 5 мг железа, продолжительная потеря крови в пределах лишь нескольких миллилитров в день приводит к негативному балансу железа. При **острых потерях крови**, например, после несчастного случая, возникает **нормоцитарная нормохромная анемия**. В этом случае происходит «разбавление крови» за счет поступления в сосуды интерстициальной жидкости.

60.4.1. Число ретикулоцитов и активность костного мозга

Наряду с вышеназванными параметрами, диагностическое значение имеет определение **ретикулоцитов**. Ретикулоциты – самые молодые формы эритроцитов, которые покидают костный мозг. С помощью соответствующих методов окрашивания в мазках крови у рекулоцитов может быть обнаружена сетеобразная структура (ретикулум), состоящая из иРНК со связанными с ней рибосомами. Эта структура наблюдается в течение 2 3 дней после отделения ядра из нормобласта. Доля ретикулоцитов в общем числе эритроцитов обычно составляет 0,5 2 %. Поскольку каждый эритроцит покидает костный мозг в качестве ретикулоцита, по определению

числа ретикулоцитов в крови можно судить об эритропоэтической активности костного мозга.

Уменьшение числа эритроцитов наблюдается при **нарушениях процессов пролиферации**, которые могут быть вызваны повреждениями костного мозга (цитостатические средства, рентгеновское облучение), нарушениями синтеза гемоглобина (недостаток железа) или клеточной пролиферации (нехватка кобаламина, недостаток эритропоэтина). Увеличение доли ретикулоцитов свидетельствует о повышении эритропоэтической активности костного мозга, например, при сфероцитозе и других гемолитических анемиях, после больших потерь крови или пребывании на высоте.

Резюме

1. Из гемопоэтической стволовой клетки возникают различные клетки крови.
2. По морфологическим и функциональным критериям клетки крови можно разделить на эритроциты, лейкоциты и тромбоциты.
3. Главная функция эритроцитов — транспорт газов.
4. На поверхности мембраны эритроцитов находятся антигены, определяющие группы крови (AB0-, резус- и другие системы), которые могут взаимодействовать с соответствующими антителами (IgM, IgG) плазмы.
5. Лейкоциты представляют собой гетерогенную популяцию и являются основной частью иммунных защитных систем организма.
6. Тромбоциты активируют широкий спектр реакций по обеспечению целостности поврежденных сосудов и их восстановление.

Вопросы для повторения

1. Из какой ткани происходят клетки крови?
2. Что такое стволовая клетка?
3. Каково время жизни различных форменных элементов и чем оно определяется?
4. Что представляют собой факторы гемопоэза и дифференцировки?
5. Как антигены поверхности мембраны эритроцитов определяют группы крови?
6. Каковы основные принципы переливания крови?



ГЛАВА

ИММУННАЯ ЗАЩИТА

Окружающая нас среда содержит большое количество инфекционных организмов, таких как вирусы, бактерии, грибы и паразиты, которые могут вызывать заболевания и поэтому являются патогенными. Под инфицированием понимают проникновение патогенных микроорганизмов в организм и их размножение в различных тканях. Организм хозяина реагирует на проникновение возбудителей болезней врожденными и приобретенными иммунными механизмами защиты, которые распознают и разрушают чужеродные патогенные организмы. В каждом из них принимают участие гуморальные факторы и клеточные механизмы защиты. Совокупность этих тесно взаимодействующих друг с другом механизмов приводит к тому, что превалирующее большинство всех инфекций является кратковременным и не оставляет длительных повреждений. Особенность приобретенной системы защиты — в ее способности реагировать на чужие для организма структуры специфически приспособленным иммунным ответом и хранить однажды полученную информацию о структуре патогенного фактора в своего рода долговременной иммунологической памяти. В отличие от этого врожденная защитная система представляет собой «группу нападения», которая с помощью разных механизмов может быстро убивать чужеродные организмы*.

---

* В настоящее время сформировалось четкое представление об **иммунной системе**, которая наряду с **нервной** и **эндокринной системами**, играет ключевую роль в обеспечении важнейших функций организма. Иммунная система состоит из центральных (костный мозг, тимус) и периферических (лимфатические узлы, селезенка, миндалины, пейеровы бляшки, лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей, слизистыми оболочками, и др.) органов и тканей. Главным структурным элементом иммунной системы является лимфоцит (Т- и В-лимфоциты), обозначаемые как иммунокомпетентная клетка (иммуноцит), способная распознавать чужеродный антиген, развивать иммунный ответ, создавать клоны себе подобных, формировать иммунную толерантность и клетки памяти, подвергаться негативной и позитивной селекции. Для выполнения эффекторных функций лимфоцитам необходимо пройти серию клеточных преобразований и взаимодействий с другими клетками. Другие клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры, или NK-клетки, нейтрофилы, базофилы, тучные клетки, эозинофилы и др.) не обладают набором таких функций, но крайне важны для иммунных процессов. Клетки иммунной системы находятся во всех органах и тканях. Исключение составляют так называемые забарьерные ткани (хрусталик, головной мозг, яички и др.), в которых имеется запрет на иммунные реакции. Проникновение в них лимфоцитов приводит к воспалению и деструкции ткани. Перемещение клеток иммунной системы происходит по крово- и лимфотоку, а также в результате прямого тканевого распространения, например, по внеклеточному матриксу, через эндотелий сосудов и другими способами. Здесь уместен термин «хоминг» (чувство дома), т. е. стремление лимфоцитов к родному микроокружению.

Функция иммунной системы выходит далеко за рамки защиты от инфекций. Уникальность физиологической роли иммунной системы заключается в контроле генетического постоянства внутренней среды организма. Все то, что генетически чужеродно, элиминируется иммунной системой. Антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов готовы различить антигенные структуры, различающиеся по 1 – 2 аминокислотным остаткам, и удалить их из организма. Запрет на реагирование против «своего» осуществляется в процессе обучения лимфоцитов в центральных органах иммунной системы. Срыв этого механизма приводит к развитию пока неразличимых аутоиммунных заболеваний. Защитная иммунная система становится врагом в собственном организме.

Иммунные процессы рассматриваются как проявления **врожденного** (естественного, неизменяющегося) и **приобретенного** (адаптивного, приспособительного) **иммунитета**.

Система врожденного иммунитета эволюционно сформировалась до приобретения способности к перегруппировке генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора, узнаванию «своего», полноценной иммунной памяти. Врожденный иммунитет реализуется через клеточные (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, киллерные и др.) и гуморальные (естественные антитела, комплемент, белки острой фазы, некоторые цитокины, ферменты, лизоцим и др.) факторы. Клетки врожденной иммунной системы не создают клонов, не подвергаются негативной и позитивной селекции. Это готовые эффекторные клетки, действие которых проявляется в реакциях фагоцитоза, цитолиза и многих других. Факторы врожденного иммунитета, участвующие преимущественно в узнавании чужеродных белков и углеводов инфекционной природы, предсуществуют или быстро индуцируются (в течение минут, часов) после инфицирования. Важными компонентами врожденной иммунной системы являются эволюционно законсервированные Toll-подобные рецепторы.

Врожденная иммунная система распознает связанные с патогенами образцы молекул, которые присутствуют на инфекционных агентах, но не у хозяина. Факторы врожденного иммунитета не изменяются в процессе жизни организма, контролируются генами зародышевой линии и передаются по наследству.

Система приобретенного иммунитета сформировалась эволюционно в результате уникального процесса перегруппировки генов иммуноглобулинов (антител) и Т-клеточного рецептора. Из первоначального небольшого набора генов зародышевой линии, передаваемых по наследству, в процессе соматической перегруппировки генных сегментов V, D, J и C, ответственных за синтез молекул антител или Т-клеточных рецепторов, создается огромное разнообразие распознающих элементов, перекрывающих все существующие в природе антигены.

Функцию клеток приобретенного иммунитета выполняют Т- и В-лимфоциты и их многочисленные субпопуляции. Т-лимфоциты способны распознавать антиген только при условии его подачи клеткам собственного организма.

В процессе развития лимфоцитов в центральных органах иммунной системы изначально формируются клеточные элементы с рецепторами к любому антигену, который, поступая в организм, запускает предназначенный для него клон лимфоцитов.

Основная особенность приобретенного иммунитета в том, что соматически перегруппировавшиеся гены антител и Т-клеточного рецептора не передаются по наследству. Потомство получает от родителей набор только зародышевых генов и затем формирует свой спектр элементов приобретенного иммунитета.

Компоненты врожденного и приобретенного иммунитета тесно связаны. Таким образом, физиологическое значение иммунной системы сводится к обеспечению иммунологической индивидуальности организма в течение его жизни. Иммунная система тесно взаимодействует с другими системами организма, оказывая регуляторное влияние на его многие функции (*прим. Л. В. Ковальчука*).

61.1. ВРОЖДЕННЫЕ (ЕСТЕСТВЕННЫЕ) ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ ПОЛНОСТЬЮ РАЗВИТЫ УЖЕ К МОМЕНТУ РОЖДЕНИЯ

Врожденные иммунные механизмы защиты эффективны против широкого спектра микроорганизмов. Они имеют видовые различия по отношению к разным возбудителям болезней. Так, для одного вида животных возбудитель является патогенным (вызывающим заболевание), однако другой вид к нему нечувствителен. Из этого можно сделать вывод, что врожденные механизмы защиты вида генетически фиксированы. У человека носителями врожденной иммунной защиты являются многочисленные гуморальные факторы, как например лизоцим, С-реактивный белок, интерферон и система комплемента плазмы крови. Врожденная клеточная иммунная защита обеспечивается гранулоцитами и фагоцитирующими макрофагами, а также естественными клетками-киллерами. Некоторые участники врожденной иммунной системы (система комплемента, интерферон, макрофаги) играют роль посредников между приобретенной и врожденной системами иммунной защиты.

61.1.1. Некоторые бактерицидные и антивирусные вещества врожденной иммунной защиты

Фермент **лизоцим** расщепляет обломки клеточной стенки грамм-положительных бактерий и совместно с системой комплемента также клеточной стенки грамм-отрицательных бактерий, вследствие чего клеточная стенка становится неплотной. Он встречается в ткани и практически во всех жидкостях организма, особенно высока его концентрация в слюне, слезной жидкости. **С-реактивный белок** выявляется у здоровых людей лишь в следовых концентрациях (см. табл. 59.2), однако сильно повышается у пациентов, болеющих, например, пневмонией или ревматической лихорадкой. Свое название С-реактивный белок получил от его функции: он осаждает С-полисахариды пневмококков. С-реактивный белок связывается с поверхностными структурами, которые находятся на многих бактериях и грибах, и метит их для системы комплемента (см. рис. 60.5) и фагоцитов (см. рис. 61.2). С-реактивный белок способствует связыванию системы комплемента с патогенным организмом, облегчая тем самым процесс фагоцитоза. Маркирование антигена антителом или фактором системы комплемента называется **опсонизацией**. Этот процесс значительно повышает «прожорливость» фагоцитов: например, скорость захвата антигена фагоцитами увеличивается в 5000 раз, когда антиген маркирован (опсонирован) антителами. **Интерфероны** — видоспецифические гликопротеины, которые продуцируются клетками, инфицированными вирусами. Они влияют на размножение вирусов в организме хозяина, тормозя их распространение. Различают три семейства интерферонов (ИФ): интерферон α (ИФ лейкоцитов), интерферон β (ИФ фибробластов) и интерферон γ (иммунный ИФ). ИФα и ИФβ структурно очень схожи и действуют как антивирусные вещества, активируя клеточные механизмы сопротивления против размножения вирусов. Иммунный ИФγ образуется в том числе активированными Т-клетками и является важным гуморальным фактором для улучшения презентации антигена. Строго говоря, он принадлежит не к врожденным гуморальным защитным веществам, но является сигнальной молекулой приобретенных иммунных реакций.

61.1.2. Система комплемента: семейство белков, нарушающее целостность клеточной мембраны

Система комплемента — это семья из около 20 протеаз, которые действуют **комплементарно** к специфическим антителам и вместе с ними убивают чужеродные клетки посредством лизирования (растворения клеток) (см. рис. 60.5). Белки системы комплемента образуют два связанных друг с другом ферментативных каскада, протекание их реакций сходно с другими протеазными системами, например, такой как система свертывания крови (см. рис. 62.3). Каскад реакций системы комплемента начинается с того, что расщепляется первый компонент, в результате чего возникают протеазы, расщепляющие следующий компонент комплемента.

В дальнейшем образуется **атакующий мембрану комплекс**, который состоит из компонентов С5–С9 и с чьей помощью нарушается целостность мембраны бактерий, что приводит к их гибели.

Система комплемента может быть запущена посредством иммуноглобулинов (IgG, IgM): в этом случае говорят о **классическом пути активации**. При **альтернативном пути** «сигнал старта» обеспечивается полисахаридами мембраны, которые характерны для определенных микроорганизмов, а также посредством С-реактивного белка, опсонирующего поверхность мембраны для системы комплемента. Некоторые промежуточные продукты расщепления, возникающие при активировании системы комплемента, выполняют и другие биологические функции при защите от инфекции. Например, продукт расщепления $C3_a$ системы комплемента: а) представляет собой хемотаксический и активирующий фактор для нейтрофильных гранулоцитов; б) повышает проницаемость эндотелия сосудов, за счет чего облегчается переход фагоцитов из крови в ткань (диапедез); в) ведет к выделению вазоактивных веществ (гистамина) из тучных клеток, увеличивающих проницаемость сосудистой стенки.

Генетически обусловленный недостаток С3 ведет к устойчивым, повторным инфекциям, вызванным различными пиогенными бактериями, например, пневмококками и менингококками. В этих случаях воспаления легких и мозговых оболочек появляются уже в очень юном возрасте. Этот факт проясняет то, что опсонирование бактерий посредством С3 и их

последующий фагоцитоз макрофагами представляет собой чрезвычайно важный механизм защиты против пиогенных возбудителей.

61.1.3. Клетки врожденных иммунных реакций, принимающие участие в процессах воспаления, поглощают и переваривают чужеродный материал

Проникающие микроорганизмы в жидких средах организма быстро захватываются фагоцитирующими клетками. К ним принадлежат **нейтрофильные полиморфноядерные лейкоциты** крови и встречающиеся в крови и тканях **мононуклеарные фагоциты** (моноциты, макрофаги). Различные формы лейкоцитов, их разделение и функции приведены в табл. 61.1. Если при ранении патогенные микробы проникли в ткани организма, то в первую очередь к месту повреждения привлекаются клетки неспецифической системы защиты. Это происходит за счет **хемотаксиса**, что означает направленное передвижение неспецифических воспалительных клеток, которое запускается и поддерживается за счет градиентов концентраций химических веществ. Хемотаксически активные вещества крайне многочисленны и здесь перечислена лишь их небольшая часть: некоторые из них продуцируются эндотелием поврежденных сосудов (простагландин, лейкотриен B_4), часть тромбоцитами (Platelet Activating Factor — PAF, или ФАТ), некоторые входят в состав системы комплемента (белки С3 и С5). Кроме того, известны более чем 30 различных так называемых **хемокинов**, которые привлекают очень определенные типы клеток, например, лимфотактин: Т- и NK-клетки, MCPs (Monocyte Chemoattractant Proteins — моноцитарные хемоаттрактантные белки): моноциты, а также эотаксины – эозинофильные гранулоциты, интерлейкин 8-нейрофилы.

Фагоцитоз начинается с захвата микроорганизмов (рис. 61.1) и их связывания с мембранной поверхностью фагоцитов. Способность к связыванию и фагоцитоз значительно облегчается, как упоминалось выше, когда соответствующие патогены помечены (опсонированы) посредством факторов системы комплемента или антител. Нагруженные $C3_b$ или антителами частицы (бактерии, поврежденные клетки организма) связываются с мембраной фагоцитов через $C3_b$- или F_c-рецепторы (рис. 61.2). После связывания фагоцит образует псевдоподии, которые окружают чужеродное тело (образование фагосомы). Непосредственное разрушение чужеродного тела происходит, когда фагосомы сливаются с лизосомами в фаголизосому и ферменты лизосом вступают в контакт с фагоцитируемым материалом. Лизосомальные ферменты включают протеазы, пептидазы, оксидазы, дезоксирибонуклеазы и липазы. Кроме того, фагоциты (прежде всего нейтрофильные гранулоциты) продуцируют реактивные метаболиты кислорода, такие как перекись водорода (H_2O_2), пероксиданионы (O_2^-) и гидроксилрадикалы ($OH^•$). Они повреждают мембраны бактерий и тем самым облегчают доступ лизосомальным ферментам.

Некоторые микроорганизмы проявляют устойчивость к фагоцитозу или перевариванию в макрофагах. К ним принадлежат возбудители туберкулеза, тифа, гонореи и проказы. Будучи захваченными фагоцитами, некоторые из них могут даже делиться в макрофагах. Они не только не перевариваются макрофагами, но и не могут быть обнаружены циркулирующими иммуноглобулинами. Последней возможностью для макрофагов все-таки защитить организм от этих микроорганизмов является **сотрудничество** с Т-клетками (хелперами, или

Таблица 61.1

Число и функции лейкоцитов

	Число в 1 мкл крови (нормальная область)	Лейкоциты, %	Функция
Лейкоциты	5000–10 000		
Гранулоциты			
Нейтрофилы		40–60	Фагоцитоз и лизис паразитов и бактерий; выделение лейкотоксически действующих веществ (лейкотриены); образование «антибиотиков» (лизоцим, лактоферрин, радикалы O_2)
Эозинофилы		1–3	Защита от червей-паразитов, например, нитчатых червей нематоды); синергия с тучными клетками и базофилами в аллергическом воспалении
Базофилы		0–1	Выделение гистамина и гепарина; роль при защите от одноклеточных микроорганизмав (протозов) и червей (гельминтов); гистаминзависимые аллергические симптомы; выделение хемотаксических привлекающих веществ для эозинофилов
Моноциты		4–8	Клетки-предшественники мононуклеарной системы фагоцитов (МСФ); МСФ-клетки: фагоцитоз, презентация антигена, высвобождение протеаз, радикалов O_2, NO, интерлейкинов
Лимфоциты		20–40	В- и Т-лимфоциты: гуморальный и клеточный иммунитет, натуральные киллеры (NK-клетки)

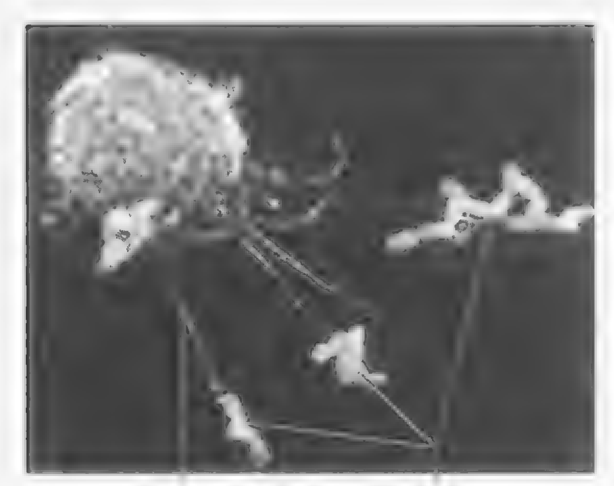


Рис. 61.1. Макрофаг во время захвата бактерий. На снимке, сделанном с помощью сканирующего электронного микроскопа, идентифицируются длинные отростки (псевдоподии), которые вступают в контакт с бактерией, — начальная стадия фагоцитоза (съемка: Lennart Nilsson, Boehringer Ingelheim International GmbH)

помощниками). Их активный подтип Th1 способен выделять цитокины, например интерферон γ, которые максимально активируют макрофаги (см. рис. 61.6). **Активация** гранулоцитов приводит в том числе к синтезу цитотоксического пептида, так называемого **дефенсина**, который может образовывать в мембране бактерии ионные каналы и уничтожать возбудителя. Активация макрофагов ведет также к экспрессии высокоактивной NO-синтазы, которая отщепляет от L-аргинина высокоактивный NO. NO и сам обладает антимикробным действием, но его взаимодействие с O_2^-, приводит к образованию еще более активных соединений, таких как пероксинитрит (ONOO⁻), так что вместе с многочисленными бактериями могут быть успешно атакованы также грибы, простейшие и даже паразитные черви.

Если проникающие в организм паразиты слишком велики для фагоцитирования целиком (например, личинки червей), главную роль при защите от инфекции берут на себя **эозинофильные** и **базофильные гранулоциты**. Эозинофильные гранулоциты при стыковке IgG-опсонированных антигенов могут выделять из своих гранул цитотоксически действующие вещества (см. выше) и за счет этого повреждать покровы многочисленных паразитов. При инфекции организма личинками

Лизосома
F_c-рецептор
$C3_b$-рецептор
Например, нейтрофильный гранулоцит
Комплекс «антиген—антитело»
Опсонированное чужеродное тело
Фаза 1: распознавание чужеродного тела
Фаза 2: развитие псевдоподий
Фаза 3: образование фагосомы
Фагосома
Фаза 4: образование фаголизосом и лизирование антигена
Растворение и переваривание
Фаза 5: экзоцитоз остатков, вторичное использование рецепторов
Вторично используемые рецепторы

Рис. 61.2. Фагоцитоз на примере нейтрофильных гранулоцитов. **Фаза 1**: чужеродное тело, несущее антитела (например, IgG) или фактор системы комплемента $C3_b$, распознается соответствующими рецепторами фагоцитов (F_c- и $C3_b$-рецепторами) как нечто чужое. **Фаза 2**: после вступления в контакт с чужеродным организмом фагоциты образуют псевдоподии, которыми «обхватывают» чужеродное тело. **Фаза 3**: после полного захвата чужеродного тела (фагоцитоз в собственном смысле) происходит образование фагосом. **Фаза 4**: лизосомы, богатые гидролазой, сливаются с фагосомами и образуют фаголизосомы, в которых переваривается чужеродное тело. **Фаза 5**: непереваренный материал выделяется наружу; на поверхности клетки вновь появляются F_c- и $C3_b$-рецепторы, которые были расщеплены перед образованием фагосом (вторичная переработка)

Таблица 61.2

Иммуноглобулины человека

Ig-класс	Молекулярная масса, Да	Нормальные значения, г/л сыворотки	Иммуноглобулины, %	Период полураспада, дни	Функция
IgG	150 000 (мономер)	8 – 16	80	20	Проникновение через плаценту (пассивная иммунизация новорожденных); маркирование чужеродных клеток; активация системы комплемента (классический путь) - связывание с F_c-рецепторами макрофагов, гранулоцитов, NK-клеток; антитела вторичного иммунного ответа
IgM	900 000 (пентамер)	0,5 – 2	6	5	Активация системы комплемента (классический путь); связывание с F_c-рецепторами макрофагов; рецепторы поверхности зрелых В-клеток (как мономер); агглютинация чужеродных клеток и вирусов; антитела первичного иммунного ответа
IgA	300 000 (димер)	1,4 - 4	13	6	Секреторный иммуноглобулин (слезная жидкость, молоко, секрет клеток дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и гениталий); в сыворотке крови мономер
IgE	190 000 (мономер)	0,02 – 0,5	0,002	2	Активация тучных клеток, а также базофильных и эозинофильных гранулоцитов; участие в аллергических реакциях; защитные функции при инфицировании червями; фиксация на базофилах и тучных клетках через F_{c3}-рецептор
IgD	150 000 (мономер)	0 – 0,4	0,1	3	Рецепторы поверхности зрелых В-клеток; активация В-клеток за счет антигенов

веретенчатых червей (наиболее частая во всем мире вызываемая червями болезнь) регулярно обнаруживается повышение эозинофилов в крови, которые в экстремальных случаях могут составлять до 90 % всех лейкоцитов. Базофильные гранулоциты содержат также гранулы и во многих свойствах сходны с тучными клетками. Дегрануляция базофилов осуществляется после контакта связанного с мембраной иммуноглобулина Е (IgE) (табл. 61.2) и аллергена, стимулировавшего образование IgE. Содержащийся в этих гранулах гистамин принимает участие в таких аллергических заболеваниях, как бронхиальная астма. Дополнительно базофильные гранулоциты выделяют хемотаксические привлекающие вещества для эозинофильных гранулоцитов и принимают непрямое участие в защите от патогенных паразитов. Активность базофилов и тучных клеток во многом сходна.

61.2. ХАРАКТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ ПРИОБРЕТЕННОЙ ЗАЩИТНОЙ СИСТЕМЫ

Приобретенная защитная система организма способна распознавать и элиминировать с высокой точностью чужеродные молекулярные структуры. Этот приобретенный иммунитет характеризуется следующими свойствами: высокая специфичность распознавания, огромное многообразие антител, иммунологическая память и возможность отличать свои собственные и чужеродные молекулярные структуры. Таким образом, возможен специфический ответ против миллиардов различных антигенов, причем достаточно малейших различий между структурами молекул, чтобы запустить специфическую иммунную реакцию. Если антиген однажды был опознан иммунной системой, то эта информация сохраняется в течение десятилетий в своего рода иммунологической памяти, чтобы при повторной экспозиции антигена отвечать более быстрой и сильной реакцией. Способность иммунной системы дифференцировать с высокой точностью многие чужеродные антигены обусловливает также способность отличать принадлежащие организму молекулярные структуры от чужеродных. Когда принадлежащие организму структуры распознаются как нечто чужое, возникают тяжелые аутоиммунные заболевания. Отсутствие реакции против принадлежащих организму антигенов – это не менее сложная задача для иммунной системы, как и ее высокоспецифическая реакция на чужеродные антигены.

61.2.1. Клетки иммунной системы — участники иммунных реакций

Кожные покровы и слизистые оболочки – это первые барьеры, препятствующие проникновению патогенных микроорганизмов в организм. При их повреждении проникающим микроорганизмам противостоит второй защитный фронт, состоящий из циркулирующих повсю-

ду лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов. Важнейшими барьерами, улавливающими проникшие патогенные микроорганизмы, являются **вторичные лимфоидные органы**, к которым принадлежат селезенка, лимфатические узлы, лимфатическая ткань бронхов и желудочно-кишечного тракта. Бóльшая часть проникающих в организм чужеродных факторов улавливается этими вторичными лимфоидными органами и «преподносится» **иммунокомпетентным лимфоцитам** посредством специальных **антигенпрезентирующих клеток** (см. рис. 61.7). Микроорганизмы, проникшие в организм через кожу или слизистые, попадают в соответствующий региональный лимфатический узел; циркулирующие в крови чужеродные тела распознаются и разрушаются главным образом в селезенке. **Пролиферация** иммунокомпетентных лимфоцитов в этих органах приводит при инфекции к макроскопически наблюдаемому **увеличению лимфатических узлов** или **селезенки**.

Особенно активны в обнаружении чужеродных антигенов макрофаги. Клетки этой системы находятся во многих органах: коже, печени (звездчатые клетки Купфера), альвеолах легких, щелях суставов (синовиальные А-клетки), синусах селезенки, лимфатических узлах, серозной оболочке кишечника, эндотелии (например, почечных клубочков), а также в мозге (микроглия).

Антигенами называются вещества, обладающие иммуногенными свойствами, т.е. способные вызвать в организме иммунную реакцию. Область на поверхности молекулы антигена, с которой связано образование специфичных к ним антител, называется **антигенным эпитопом**, или **антигенной детерминантой**. Иммуногенность вещества сильно зависит от его молекулярного веса и полярности антигенного эпитопа. Особенно выраженными иммуногенными свойствами обладают большие молекулы белков, полисахариды, гликолипиды, липополисахариды. Иммуногенные свойства веществ с молекулярной массой менее 10 000 Да слабо выражены, если только не привязаны к высокомолекулярным несущим структурам. Вещества, которые вызывают иммунную реакцию лишь после связывания, например, с большими молекулами белков, называются **гаптенами**. Так, например, чужеродный для вида инсулин (6800 Да) может связываться с принадлежащими организму белками и при этом действовать как гаптен, вызывая образование антител.

Иммунная реакция организма обусловлена специализированными лимфоцитами, которые играют решающую роль как при **образовании антител**, так и при выполнении **функции иммунологической памяти**. Они развиваются из лимфоидных стволовых клеток костного мозга, которые дифференцируются в клетки — предшественники лимфоцитов, и дальнейшая их дифференцировка проходит в **центральных органах иммунной системы** (тимусе, костном мозге). Там они **приобретают характерные признаки** — под воздействием местных факторов возникают иммунокомпетентные лимфоциты. Т-клетки приобретают свои характерные признаки в тимусе, В-клетки у человека — в костном мозге. Из тимуса и лимфатических областей костного мозга эти лимфоциты с током крови переносятся ко **вторичным органам** иммунной системы. При первом контакте с «их» антигеном они пролиферируют и дифференцируются в окончательные **эффекторные клетки**. Так, В-клетки становятся **плазматическими**, а Т-клетки — различными эффекторными Т-клетками, которые по их функции разделяются на **Т-клетки-киллеры** (цитотоксичные Т-клетки), **Т-клетки-хелперы** и **Т-клетки памяти**.

Функционально исключительно важным отличительным признаком лимфоцитов является наличие на их поверхности **рецепторов**. У В-клеток ими являются встроенные в мембрану иммуноглобулины (IgM-мономер, IgD), у Т-клеток рецепторы, которые представлены двумя специфическими типами гетеродимеров (αβ). Эти рецепторы хотя и имеют сходную основную структуру, однако за счет **генетической рекомбинации** распознающие антиген отрезки очень разнообразны. Потенциально имеется 10^{11} различных иммуноглобулинов и 10^{15} различных αβ-рецепторов Т-клеток. Кроме того, как на В-, так и на Т-клетках существуют и другие рецепторы, играющие важную роль при адгезии и передаче сигнала. На Т-клетках встречаются, например, CD4- и CD8-рецепторы (CD — cluster of differentiation, кластер дифференцированных клеток). $CD4^+$-Т-клетки выполняют функцию клеток-хелперов, а $CD8^+$-Т-клетки действуют как клетки-киллеры. Оба типа рецепторов усиливают специфические взаимодействия между Т-клетками и соответствующими им клетками-мишенями. CD8 в качестве корецептора вступает во взаимодействие с комплексом белков HLA класса I, а CD4 выполняет ту же самую функцию у белков HLA класса II (см. рис. 61.7) (HLA — человеческие лейкоцитарные антигены).

61.3. ПРОДУЦИРОВАНИЕ ПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Синтезируемые плазматическими клетками антитела (иммуноглобулины) не могут длительно причинять ущерб возбудителю болезни. Но они представляют собой исключительно важную систему маркирования цели для клеточной и гуморальной систем защиты организма. После второго контакта с определенным антигеном иммунная система реагирует быстрее и интенсивнее, а образуемые антитела точнее приспособлены к структуре антигена.

Плазматические клетки синтезируют молекулы иммуноглобулинов, опосредующих гуморальный иммунный ответ, и происходят из зрелых В-лимфоцитов, которые в качестве рецепторных молекул имеют встроенные в мембрану иммуноглобулины (IgM-мономер, IgD). **Антигенный эпитоп** (см. выше) распознается только В-клетками, обладающими подходящим **иммуноглобулиновым рецептором (паратоп)** (V-отрезок F_{ab}-участка; см. рис. 61.4). Соответствие между эпитопом и паратопом обеспечивает связывание антигена с В-лимфоцитом. Это ведет к активации этих клеток и их **пролиферации**, в результате чего образуются идентичные дочерние

клетки — **клеточный клон**. В-лимфоциты — это лишь промежуточная стадия образования клона, клетки которого теперь называются **плазматическими клетками**, способными продуцировать антитела. Последние отличаются от покоящихся В-клеток тем, что направлены исключительно на то, чтобы производить иммуноглобулины и выделять их в окружающую среду (рис. 61.3). Каждая продуцирующая антитела клетка синтезирует только один сорт антител. Решение о том, какое антитело должно быть образовано, генетически детерминировано до вступления клетки в контакт с антигеном. Контакт с антигеном вызывает массовое деление того типа клеток, который выделяет нужные антитела.

В абсолютном большинстве случаев для «узнавания» антигена В-клетками и для их превращения в плазматические клетки, выделяющие антитела, необходимы еще антиген-презентирующие клетки и Т-клетки-помощники (см. рис. 61.7). Только очень большие антигены с многими повторяющимися структурами оказываются в состоянии напрямую стимулировать В-клетки (см. рис. 61.3). На основании большого многообразия возможных антигенов необходимо предположить, что имеются миллиарды различных клонов этих клеток.

Наряду с плазматическими клетками, при контакте с антигеном возникают В-клетки памяти, которые после контакта с ним не выделяют иммуноглобулины, а сохраняют информацию о его структуре. При последующем контакте с антигеном они совместно с Т-клетками-хелперами и Т-клетками памяти могут незамедлительно продуцироваться в больших количества антител (см. рис. 61.5). Эта «функция памяти» иммунной системы не столько связана со специфическими клетками памяти, сколько является результатом постоянного и повторяющегося контакта малейших количеств антигена с субпопуляцией В- и Т-клеток, которая держит антиген в «поле зрения», чтобы не забыть его.

61.3.1. Гуморальные антитела: вариации на одну тему

Плазматические клетки обеспечивают гуморальную защиту, которая состоит из иммуноглобулинов (Ig). Иммуноглобулины можно разделить на классы IgG, IgM, IgE, IgA и IgD (см. табл. 61.2). Каждый мономер иммуноглобулина имеет одинаковую основную конфигурацию: он состоит из двух идентичных легких (light)

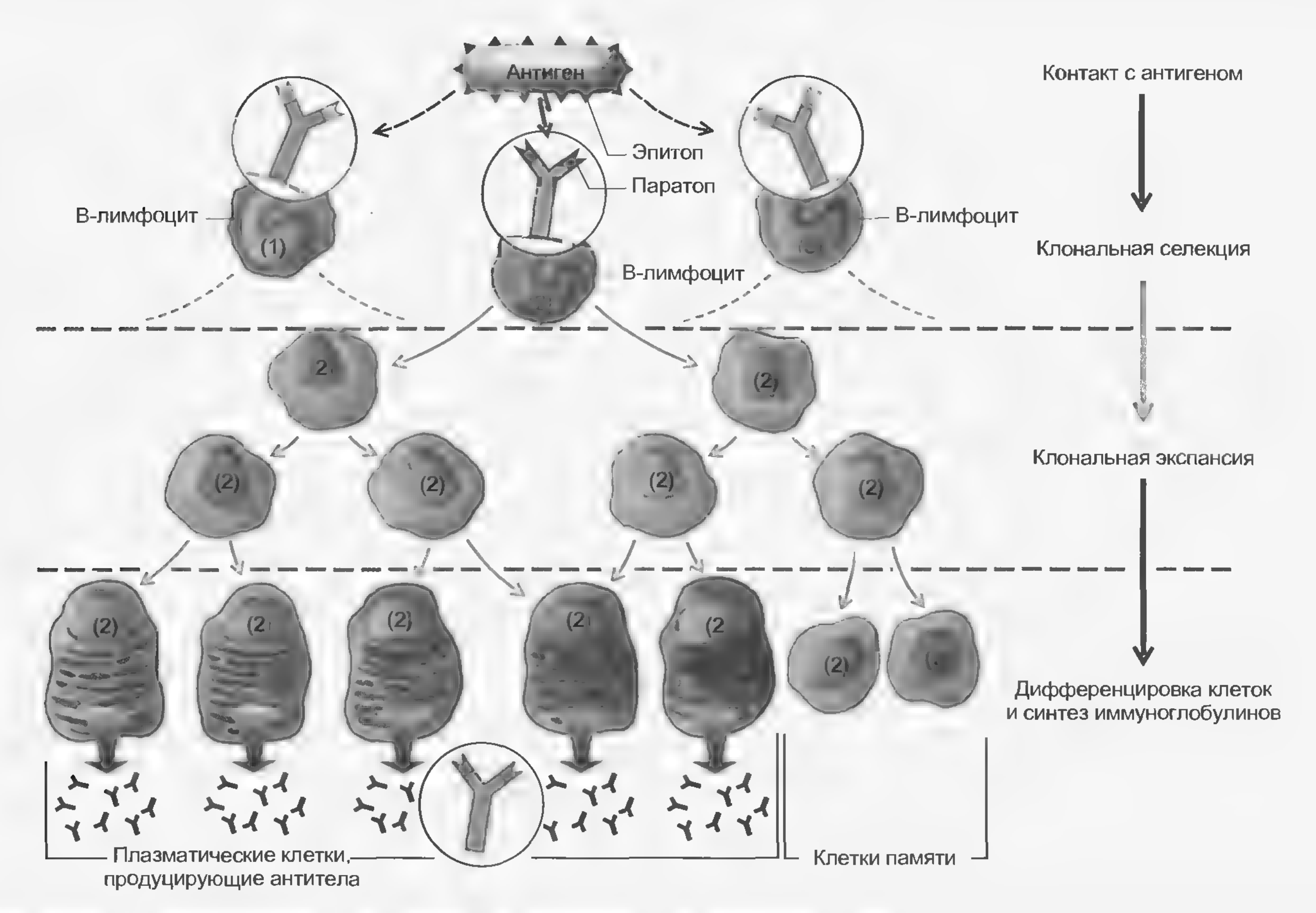


Рис. 61.3. Клональная селекция и дифференцировка В-лимфоцитов. Изображены три различных типа В-лимфоцитов, характеризующиеся в зависимости от обстоятельств наличием специфического IgG-рецептора (**паратопа**) (клеточные клоны 1, 2, 3). Только клеточный клон 2 обладает рецептором, подходящим к антигенному **эпитопу**. Это специфическое распознавание характерных признаков ведет к клональной селекции с последующим размножением клеточного клона 2 (клональная экспансия). Последующая дифференцировка развивающегося клона способствует образованию плазматических клеток, продуцирующих антитела, и В-клеток памяти. Плазматические клетки выделяют иммуноглобулины с паратопом, идентичным рецепторам В-клетки (см. увеличенное изображение иммуноглобулинов). В-клетки памяти сохраняют информацию о происшедшем контакте «антиген—антитело», так что при повторной встрече с этим антигеном происходит более быстрое и усиленное образование антител (см. рис. 61.5)

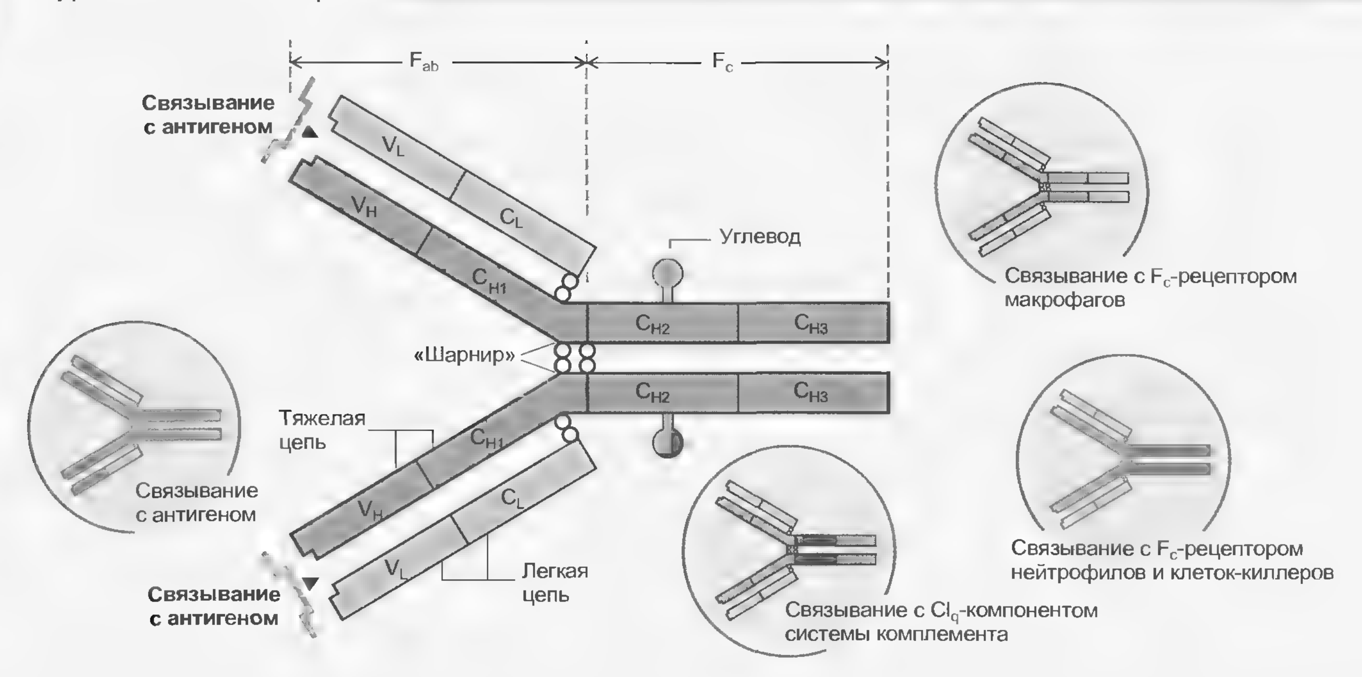


Рис. 61.4. Основная структура иммуноглобулина G и функциональная роль различных участков его молекулы. Легкие цепи (V_L + C_L) и тяжелые цепочки (V_H + $C_{H1, 2, 3}$) связаны между собой через нековалентные связи, а также дисульфитные мостики. После протеолитического расщепления папаином молекула распадается на антигенсвязывающий фрагмент (antigen binding fragment, F_{ab}) и на фрагмент, который легко кристаллизуется (F_c). (Это протеолитическое расщепление IgG-молекулы папаином служит лишь для структурного исследования; оно не имеет места in vivo.) Между F_{ab}- и F_c-частями находится участок, который особенно хорошо подвижен (шарнирный участок, «hinge region»), так что F_{ab}-части Y-подобной молекулы более или менее сильно раскрываются и за счет этого могут приспосабливаться к различным пространственным расстояниям антигенного эпитопа. В различных участках аминокислот H- и L-цепи наблюдаются характерные пространственные структуры; они называются доменами. В изображенной IgG-молекуле находятся в общей сложности 12 доменов (V_L и C_L, а также VH и $CH_{1, 2, 3}$). Способность к связыванию молекул определяется доменами, которые на соответствующих отрезках окрашены по-разному

L-цепей и двух идентичных тяжелых (heavy) H-цепей (рис. 61.4).

Трехмерная форма Ig-молекулы сравнима с буквой Y, при этом обе короткие руки, называемые $\mathbf{F_{ab}}$, представляют собой антигенсвязывающие участки молекул. Те части H- и L-цепей, которые образуют дистальную часть молекул F_{ab}-отрезка (V-область), вариабельны по аминокислотной последовательности. Каждое специфическое антитело, направленное против определенного антигенного эпитопа, имеет различные V-участки в H- и L-цепях, тогда как остаток внутри соответствующего Ig-класса идентичен и определяет принадлежность к Ig-классу (см. табл. 61.2). F_c-область, которая после связывания F_{ab}-домена на антигене выходит на внешнюю поверхность, ответственна за связывание с соответствующими клетками защиты, которые движутся по ткани и несут на своей поверхности F_c-рецептор, как например, нейтрофильные гранулоциты, естественные клетки-киллеры (NK-клетки) и макрофаги. Вслед за этим чужеродные клетки повреждаются оксидантами (O_2^-, $OH^•$), NO и перфорином, их обломки фагоцитируются и «перевариваются» лизосомальными ферментами. Кроме того, через F_c-фрагмент Ig запускается классический путь активации системы комплемента.

Первичная и вторичная иммунные реакции

При сравнении образования антител в связи с первым и вторым контактом с одним и тем же антигеном выявляются некоторые отличия, которые делают понятной обучающую и приспособительную мощность приобретенной иммунной системы. После первого контакта с антигеном концентрация антител (обычно IgM) возрастает экспоненциально с латентным периодом примерно в одну неделю, а впоследствии резко снижается (первичная иммунная реакция). Когда с интервалом в несколько недель, месяцев или иногда даже лет иммунная система вновь встречает данный антиген, то возникает вторичная реакция, количественно и качественно отличная от первичной реакции (**эффект усиления**): 1) начальная латентная фаза укорочена; уже через несколько дней концентрация антител начинает возрастать; 2) образование антител идет более интенсивно и сохраняется длительное время; 3) антитела лучше настроены на соответствующий антиген, они «узнают» молекулярную структуру антигена с большей точностью; 4) при вторичном ответе образуются практически исключительно лишь антитела класса IgG, тогда как при первичном — антитела класса IgM (рис. 61.5).

Иммунизация

Человеческий организм может быть защищен против опасных инфекционных заболеваний посредством прививок (иммунизация). При **активной иммунизации** вводятся инактивированные возбудители болезней или очищенные микробные иммунные антигены (белки, полисахариды). Иммунная система знакомится с этими эпитопами как при первичной реакции. Вторая и третья прививки усиливают это воздействие (эффект усиления). При контакте с настоящим патогенным возбудителем заболевания иммунная система обезвреживает

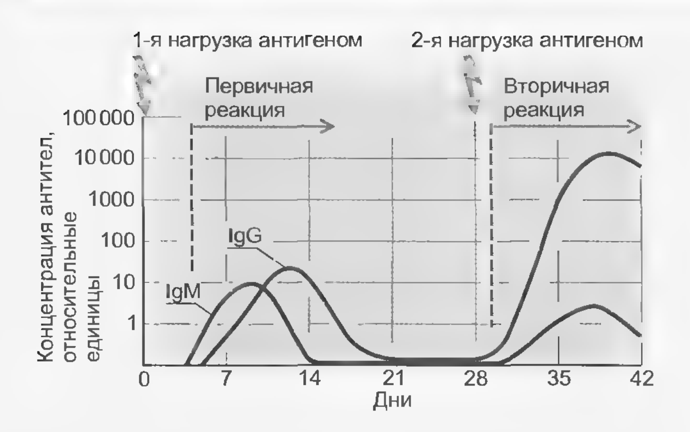


Рис. 61.5. Первичная и вторичная реакции при гуморальном иммунном ответе. На логарифмически разделенной ординате приведены концентрации антител. Абсцисса соответствует временной оси в днях. Второй контакт с тем же антигеном, происходящий с интервалом в несколько дней, месяцев или даже лет, приводит к более быстрому по времени и количественно более интенсивному ответу — образованию антител. Кроме того, образующиеся антитела в F_{ab}-части (см. рис. 61.4) лучше подогнаны к молекулярной структуре антигена

его, прежде чем он успеет распространиться в организме. При непосредственно угрожающей или уже возникшей инфекции может быть обеспечена ограниченная во времени защита за счет введения в организм иммунной сыворотки или иммуноглобулинов (**пассивная иммунизация**). Ее особая форма существует у новорожденных. Этот иммунитет достигается за счет транспорта через плаценту (передаваемый иммунитет) материнских иммуноглобулинов (тип G). Поскольку образование иммуноглобулинов у новорожденных еще не развито, эта форма обеспечения ими из материнской крови представляет собой важную защиту от инфекций на протяжении первых недель жизни ребенка. Дополнительно с материнским молоком передаются секреторные иммуноглобулины типа A (см. табл. 61.2), которые образуют важный инфекционный барьер в желудке младенца.

61.4. Т-КЛЕТКИ ПОМОГАЮТ, УБИВАЮТ И ОБЛАДАЮТ ПАМЯТЬЮ

Т-клетки ответственны за специфические клеточные иммунные реакции. В системе циркуляции и периферических лимфоидных органах они выполняют многочисленные функции. Т-клетки обеспечивают клеточные иммунные реакции. Часть из них, обладая цитотоксичностью, может убивать инфицированные вирусами клетки. Вместе с антигенпрезентирующими клетками (АПК) они выступают в качестве Т-клеток-хелперов в дифференцировке В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Взаимодействие с различными типами клеток осуществляют два вида рецепторов: рецепторы Т-клеток, которые обнаруживают структурное сходство с молекулами иммуноглобулинов, и антигены гистосовместимости HLA классов I и II, которые так презентируют антигены, что становится возможным их корректное узнавание.

Т-клетки, как и В-клетки, находятся частично в крови и частично во вторичных лимфоидных органах. После стимуляции антигеном они делятся (пролиферация) и дифференцируются в **эффекторные Т-клетки**, среди которых, возможно, возникают и долгоживущие Т-клетки памяти, о которых еще мало известно. Эффекторные Т-клетки подразделяются на **цитотоксичные Т-клетки-киллеры** и **Т-клетки-помощники (хелперы)**. Среди Т-клеток-помощников выделяют на основании различающихся функций и наборов цитокинов Т-помощники типа 1 (Th1) и Т-помощники типа 2 (Th2). Th1-клетки способствуют активации макрофагов (рис. 61.6) за счет выделения интерферона γ, тогда как Th2-клетки необходимы для активации В-клеток (рис. 61.7).

При совместной работе между Т-клетками-помощниками и В-клетками важную роль играют гормоноподобные сигнальные вещества, **цитокины**.

Цитокины оказывают в большинстве случаев плейотропное воздействие, т.е. они могут по-разному воздействовать на одну и ту же клетку-мишень. Цитокины образуются местно лимфоцитами (**лимфокины**) и мононуклеарными фагоцитами (**монокины**) и действуют через поверхностные рецепторы либо на клетку-продуцент (аутокринное действие), либо на соседние клетки (паракринное действие). Понятие «интерлейкины» используется для цитокинов, которые в основном оказывают влияние на взаимодействие между клетками и представляют собой, таким образом, «переговорное вещество» между локальными клеточными популяциями.

Из более чем 30 цитокинов, которые были выделены до настоящего времени, образуемый Т-клетками-помощниками интерлейкин 2 (ИЛ-2) важен для их собственной пролиферации, а интерлейкины 4, 5, 6 и 13 имеют огромное значение для активации В-клеток и их дифференцировки в плазматические клетки. Развитие «наивной» (клетки, еще не встречавшейся с антигеном) Т-клетки-хелпера (Th0) может в зависимости от доминирующего набора цитокинов приводить к появлению двух типов Т-клеток-хелперов, Th1 или Th2-клеток.

Th1-клетки-помощники (называемые также воспалительными Т-клетками) секретируют в том числе интерферон γ, под действием которого активированные макрофаги могут успешней бороться с выжившими внутри клетки бактериями, например микобактериями. С активацией макрофагов реакция на возбудителя запускается в направлении **воспаления**. Второй тип клеток, Th2-клетки, выделяют в том числе интерлейкин 4 (ИЛ-4) и 10. ИЛ-4 представляет собой фактор роста Th2-клеток, которые, в свою очередь, важны для активации В-клеток и, следовательно, для **образования иммуноглобулинов** (см. рис. 61.7). Одновременно секретируемый интерлейкин 10 тормозит активацию макрофагов. Наоборот, интерферон γ подавляет деление и дифференцировку Th2-клеток. Итак, как только активацией Th1-клеток будет переведена стрелка в направлении воспаления, продукция интерлейкинов резко снижается. И наоборот, активация макрофагов отсутствует, когда из-за активации Th2-клеток реакция направляется по пути образования иммуноглобулинов. Один и тот же

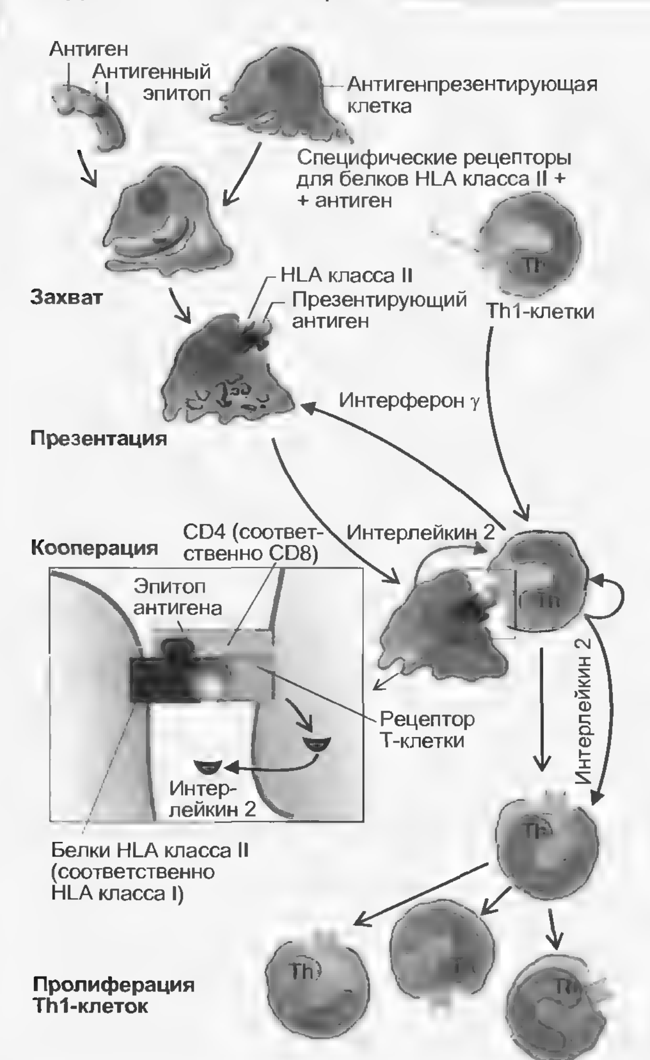


Рис. 61.6. Стимуляция Т-лимфоцитов антигенпрезентирующими клетками (АПК). Антигены состоят из участков, как направленных наружу (внешний эпитоп), так и расположенных внутри молекул (внутренний эпитоп). Антигенпрезентирующая клетка (например, макрофаги, дендритные клетки лимфатических узлов или селезенки) захватывает антиген неспецифично, переваривает его до пептидов и выдает возникший антиген-белок, заключенный в HLA-комплекс, на поверхность клетки. К этой поверхности присоединяется «наивная» Т-клетка-помощник, которая распознает рецептор для комплекса, состоящего из антиген-белка и HLA класса I или II. После взаимодействия «комплекс—рецептор» при высвобождении интерлейкина 2 происходит пролиферация Т-клетки (клональная экспансия и дифференцировка). Т-лимфоциты, несущие клеточный Т-рецептор с корецептором CD8-типа, становятся цитотоксичными Т-клетками; если же корецептор CD4-типа, то возникает Т-клетка-помощник. На увеличенном изображении в качестве примера показано взаимодействие между $CD4^+$-клеткой и комплексом HLA-II с антигеном; $CD8^+$-клетки распознают HLA-I-комплекс

возбудитель, например Micobacterium leprae, может вызывать воспалительную форму болезни (например, туберкулезная проказа с сильной реакцией тканей) или форму с небольшой реакцией тканей, при которой возбудитель выживает в фагоцитах (так называемая лепроматозная, она же узловая, проказа). Внутри фагоцитов возбудители не могут быть распознаны иммуноглобулинами, так что узловая проказа представляет собой не только опасную, но и более заразную форму болезни.

Вместе с локальным распределением набора цитокинов, **антигены гистосовместимости** имеют центральное значение для специфических иммунных реакций. Эти молекулы клеточной мембраны (рецепторы) кодируются **комплексом генов**, который называется главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex, **MHC**).

MHC-белки впервые были открыты при отторжении тканевых трансплантантов, их непосредственная функция состоит в правильной идентификации принадлежащих организму клеток, которые несут чужеродный антиген на своей поверхности. MHC-белки являются рецепторами поверхности клеточной мембраны, встречающимися в многочисленных вариациях (полиморфизм).

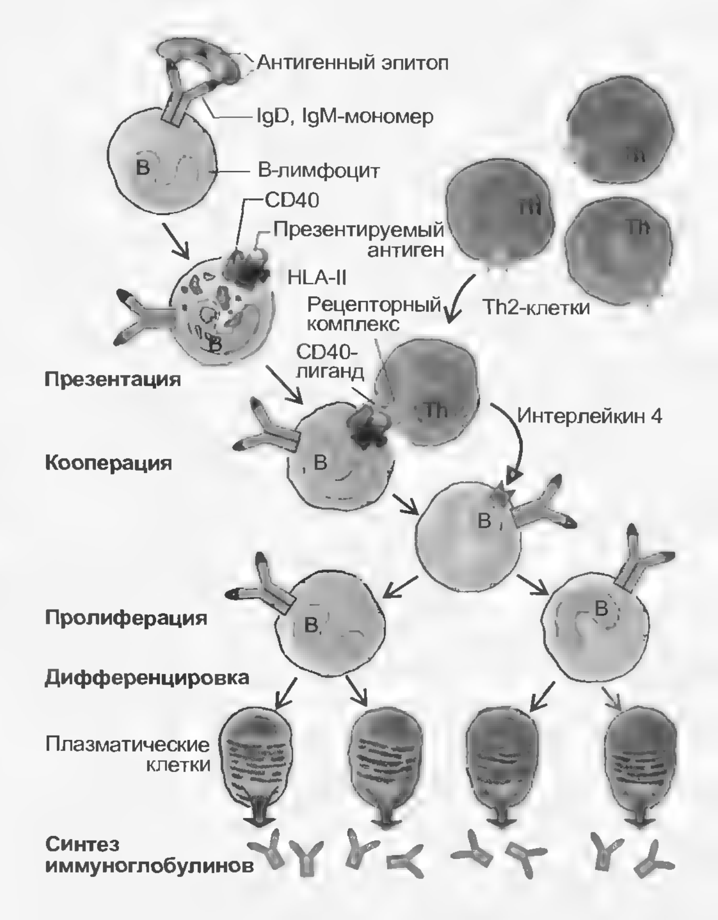


Рис. 61.7. Стимуляция В-лимфоцитов Т-клетками-помощниками. Презентация: В-лимфоцит специфично распознает эпитоп антигена через IgD и мономерный IgM, захватывает антиген, переваривает его и выдает антиген-белок в HLA-II-комплексе на свою клеточную поверхность. Кооперация: последний специфически распознается размножившимися Т-клетками-помощниками, которые на своей поверхности несут точно подходящий рецепторный комплекс, состоящий из антигенного эпитопа и белка HLA класса II. Пролиферация: в результате взаимодействия между этими типами клеток и при стимулирующем воздействии интерлейкина 4 происходит деление и дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, которые образуют иммуноглобулины (антитела) против антигенного эпитопа (см. рис. 61.7). Дифференцировка: преимущество специфического распознавания антигенного эпитопа Т-клетками-помощниками (после предъявления антиген-презентирующими клетками) и эпитопа В-лимфоцитами заключается в высокой надежности, с которой эпитопы антигена могут быть идентифицированы иммунокомпетентными клетками. CD40-белок стабилизирует связь между обоими типами клеток. На особенную функцию Th2 для пролиферации и дифференцировки В-клеток указано в тексте

На основе набора МНС-белков, которые у людей называются HLA (Human Leucocyte Antigene), можно установить степень родства тканей органов донора и реципиента. Участки гена, кодирующие HLA-белки, разделяются на три группы (МНС-I, -II и -III), что приводит к образованию белков HLA классов I и II. Рецепторы Т-клеток не способны распознавать растворимые, т. е. свободно плавающие, антигены. Рецептор Т-клетки распознает «его» антиген-эпитоп лишь тогда, когда он будет «показан» ему в окружении HLA-молекул. Этот высокоспецифичный молекулярный способ узнавания обозначается как **рестрикция Т-клетки** (или двойное распознавание).

Белки HLA класса I встречаются практически на всех клетках организма и принимают участие при уничтожении, например, вирусинфицированных клеток организма цитотоксичными Т-клетками. В этом случае обломок **внутреннего антигена** (например, белок вируса) вместе с белком HLA класса I презентируется на поверхности клетки. Напротив, белки HLA класса II лимфатических клеток играют значительную роль во время тесной работы Th2-клеток и В-клеток, при этом короткий кусок принятого В-клеткой **внешнего антигена** появляется вместе с белками HLA класса II на поверхности клетки (см. рис. 61.6).

61.4.1. Специфические отрезки антигена могут быть предъявлены (презентированы) на поверхности клеточной мембраны

Антигенпрезентирующие клетки (АПК) получили свое название благодаря важной функции: они могут выделять из поглощенных антигенов фрагменты пептидов и «показывать» последние, заключенные в белки HLA-молекул, проходящим мимо «наивным» Т-клеткам. В качестве АПК могут выступать макрофаги, дендритные клетки вторичных лимфоидных органов и В-клетки. Процесс презентации антигена происходит по определенной схеме, которая может быть изображена в общих чертах на примере В-клеток (см. рис. 61.6). «Наивная» В-клетка связывает иммуногенный антиген через заякоренные на поверхности мембраны IgD- и IgM-мономеры, при этом многие иммуноглобулиновые «рецепторы» связываются с антигеном. За счет этого иммуноглобулиновые «рецепторы» переплетаются, и возникший комплекс «антиген — антитело» поглощается В-клеткой и перерабатывается дальше. При этой переработке антиген расщепляется на пептиды длиной в 8–10 аминокислот и затем вместе с белками HLA класса II перемещается на поверхность клеточной мембраны. Проходящая Th2-клетка ($CD4^+$-типа) узнает своим **комплексом рецептора Т-клетки с CD4** изначальный антиген в пептиде, предъявленном в белковом HLA-II-комплексе. Этот процесс распознавания приводит к экспрессии у Th2-клетки CD40-лиганда (который связывается с CD40-белком, находящимся на мембране В-клетки) и секреции ИЛ-4. CD40-лигандом и ИЛ-4 (позднее также ИЛ-5 и ИЛ-6) дается «стартовый выстрел» для клональной селекции В-клеток и их дальнейшей дифференцировки в размноженные плазматические клетки. Последние продуцируют растворимые IgM-пентамеры, которые направлены против антигенных эпитопов исходного эпитопа. Во время дифференцировки В-клеток за счет процесса различных сплайсингов ДНК возможно переключение на образование других F_c-отрезков иммуноглобулинов (смена классов), благодаря чему могут возникать IgG, IgA или IgE (см. рис. 61.4 и табл. 61.2). Если однажды произошла такая смена типа F_c-домена внутри клона В-клеток, то она остается, т. е. дифференцированные (сформированные) плазматические клетки выделяют только специфический Ig-тип.

61.4.2. Презентация антигена на клетках-мишенях и их разрушение

После вирусной или бактериальной инфекции, а также и при возникновении опухоли клетки организма могут «отчуждаться» вследствие изменения структуры их поверхности. Эти появившиеся чужеродные белки могут быть «маркированы» иммуноглобулинами, чьи F_c-части активируют гуморальные (система комплемента) и клеточные (естественные клетки-киллеры, макрофаги) системы врожденной защиты. При специфическом разрушении таких ставших чужими клеток-мишеней большое участие принимают **цитотоксичные Т-клетки**. Если клетка содержит, например, вирус или чужеродный белок, он расщепляется в ее внутренней среде на обломки, состоящие примерно из 10 аминокислот, которые попадают в индивидуум-специфический HLA-I белковый комплекс на поверхности клетки, где он распознается $CD8^+$-цитоксичными Т-клетками. В результате этой встречи Т-клетки выделяют ферменты, которые нарушают целостность мембраны «клеток-жертв», и в возникшие отверстия проникают протеазы (протеолитический фермент гранзим В). Дополнительно через так называемый F_{as}-лиганд, экспрессирующийся на активных Т-клетках и связывающийся с CD95 рецепторами клетки-мишени, запускается запрограммированное «самоубийство» **(апоптоз)** распознанной в качестве чужеродной клетки. Таким образом, трансплантированная ткань становится жертвой цитотоксичных Т-клеток, которые активируются тканеспецифичными белками HLA класса I и поэтому называются **трансплантационными антигенами**.

61.5. ОТЛИЧИЕ МЕЖДУ СВОИМ И ЧУЖИМ

Чтобы различать принадлежащие организму и чужеродные структуры молекул, созревающие в тимусе Т-клетки сортируются по позитивным и негативным критериям. Позитивно выбираются Т-клетки, чьи рецепторы распознают принадлежащие организму HLA-молекулы (позитивная селекция), а остальные подвергаются апоптозу. Сходную судьбу имеют Т-клетки, которые узнают на АПК комбинацию «своих» HLA в комплексе с принадлежащими организму антигенными белками (негативная селекция).

61.5.1. Позитивная селекция

Клетки-предшественники Т-лимфобластов мигрируют из костного мозга в кору тимуса, где встречают огромное число **специфических для данного организма HLA-молекул**. Так как эти МНС-кодированные демонстрационные молекулы очень разнообразны в последовательности аминокислот (полиморфизм), набор рецепторов Т-клеток не может быть фиксированно предопределен. Они скорее организованы по случайному принципу, и остаются только те Т-клетки, чьи рецепторы позитивно распознают принадлежащие организму HLA-молекулы. Селекция для процесса молекулярного распознавания проходит по следующему правилу: рецептор Т-клетки распознает принадлежащую организму HLA-молекулу без антигенного пептида как «собственную».

Все остальные Т-клетки, несущие неподходящий рецептор, гибнут через несколько дней в результате запрограммированной клеточной смерти (апоптоз). Оставшиеся способны распознавать **принадлежащие организму HLA-молекулы**, несущие **чужеродный пептид** в своем комплексе, как «отчужденные» и запускать необходимый механизм защиты.

61.5.2. Негативная селекция

Во время созревания Т-клеток может также произойти их встреча с АПК, которые случайно оказались связанными с принадлежащей организму молекулой и потому презентируют возникающий «собственный пептид» в комплексе с принадлежащей организму HLA-молекулой. Все те клетки, чьи рецепторы узнают эту комбинацию, будут выведены из обращения благодаря апоптическим сигналам смерти. Таким образом, негативная селекция происходит в результате выявления комплекса принадлежащей организму HLA-молекулы с собственным белком.

Если механизм отличия принадлежащих организму молекулярных структур от чужеродных отказывает, это может приводить к **аутоиммунным заболеваниям**. При таких заболеваниях собственные молекулы распознаются как чужеродные и поражаются иммунной системой.

К наиболее частым аутоиммунным заболеваниям принадлежит, например, юношеский сахарный диабет типа I, при котором продуцирующие инсулин β-клетки поджелудочной железы разрушаются $CD8^+$-Т-клетками. Интересным образом предрасположенность (подверженность) диабету типа I коррелирует с определенной последовательностью аминокислот в связывающей белок области HLA-I молекулы, которая за счет этого иммунологически кажется несколько «чужой».

61.6. ИММУНОСУПРЕССИЯ И ИММУНОДЕФИЦИТ

При определенных условиях необходимо подавить активность Т-клеток. Такая терапевтическая иммуносупрессия необходима, когда иммунная система реагирует против антигенов на трансплантированных органах или принадлежащих организму антигенов (например, при аутоиммунных заболеваниях). В качестве иммуносупрессоров применяются глюкокортикоиды, антиметаболиты и гораздо более специфично действующий циклоспорин А. Циклоспорин А тормозит выделение интерлейкина 1 из макрофагов и интерлейкинов 2 и 4 из Т-клеток-хелперов, являющихся цитокинами, необходимыми для активации Т- и В-клеток.

Характерным примером **приобретенной иммунной недостаточности** является СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), или AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome). Наиболее частой причиной смерти пациентов от СПИДа является воспаление легких, вызванное простейшими (Pneumocystis carinii), и сравнительно редкая форма рака кожи – саркома Капози. Он может быть вызван ретровирусами, которые получили название ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), или HIV (Human Immunodeficiency Virus). Характерная для СПИДа иммунная недостаточность связана с тем, что наиболее страдают определенные Т-клетки-хелперы ($CD4^+$-клетки), в результате чего как клеточные, так и связанные с антителами иммунные ответы затруднены. Оказываются затронутыми также функции других клеток защиты: моноцитов и естественных клеток-киллеров. Трагическим образом эта тяжелая болезнь наглядно демонстрирует значение иммунной системы для сохранения целостности организма.

Резюме

1. Организм реагирует на проникновение возбудителей болезней активацией врожденных и приобретенных иммунных механизмов защиты.
2. Приобретенная система защиты заключается в способности реагировать на чужие для организма структуры специфически приспособленным иммунным ответом и длительно хранить однажды полученную информацию о структуре патогенного фактора.
3. Врожденная защитная система представляет систему, которая с помощью разных механизмов быстро убивает чужеродные организмы. Клеточная защита обеспечивается гранулоцитами и макрофагами, а также клетками-киллерами.
4. У человека к врожденной иммунной защите относятся ряд гуморальных факторов – лизоцим, С-реактивный белок, интерферон, система комплемевта плазмы крови и др.
5. Система комплемента, интерферон и макрофаги играют роль посредников между обеими системами защиты.

Вопросы для повторения

1. Охарактеризуйте бактерицидные и антивирусные вещества врожденной иммунной защиты.
2. Что такое система комплемента?
3. Дайте характеристики неспецифическим клеткам, принимающим участие в процессах воспаления. Перечислите их функции.
4. Назовите характерные признаки приобретенной защитной системы.
5. Какова роль Т- и В-клеток в иммунных ответах?



ОСТАНОВКА КРОВОТЕЧЕНИЯ И ЗАЖИВЛЕНИЕ РАН

Поврежденные стенки кровяных сосудов должны быть быстро и надежно восстановлены, чтобы снизить кровопотерю до минимального уровня. Гемостаз (остановка кровотечения) охватывает взаимодействие между эндотелием сосудов и тромбоцитами, а также факторами свертывания, которые находятся в плазме крови и поврежденных тканях. Тромбоциты — те клетки крови, которые при повреждении сосудов быстро образуют агрегаты, что и приводит к первичной закупорке сосудов. Активация факторов свертывания плазмы приводит в дальнейшем к консолидации первичного тромба за счет фибрина. Островки фибрина растворяются фибринолитической плазминной системой плазмы. Ремонт поврежденной ткани, заживление ран запускается выделяемыми местно факторами роста, которые выделяются тромбоцитами, макрофагами и клетками эндотелия сосудов. Тромбоциты представляют собой отшнурованные части мегакариоцитов и играют главную роль в первичной остановке кровотечения. Они активируются повреждениями эндотелия и связываются с подлежащей тканью, при этом тромбоциты изменяют свою форму, прилипают друг к другу и выделяют склеивающие вещества, факторы роста, равно как и другие факторы свертывания. Активированные тромбоциты привлекают другие тромбоциты и также их активируют, так что возникает временный тромб (белый тромб). Тромбоциты выделяют также вещества, которые действуют вазоконстрикторно и начинают процессы воспаления.

62.1. ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

62.1.1. Обычно тромбоциты не прикрепляются к клеткам эндотелия

Тот факт, что тромбоциты не активируются неповрежденным эндотелием, можно объяснить особыми свойствами гликокаликса мембраны клеток эндотелия, для которого у них нет рецепторов. Кроме того, эндотелиальные клетки отдают в просветы сосудов факторы, противодействующие активации тромбоцитов. Прямое **тормозящее воздействие** на их активацию оказывает **простациклин (простагландин I_2)**, эйкосаноид, который образуется и выделяется клетками эндотелия, а также **монооксид азота**, NO. Третий продукт клеток эндотелия, косвенно тормозящий агрегацию тромбоцитов, – **гепарин**. Он тормозит образование и активность тромбина (через антитромбин III) и этим индуцированную последним активацию тромбоцитов.

62.1.2. Тромбоциты становятся клейкими, когда вступают в контакт с волокнами коллагена

Тромбоциты появляются в результате отшнуровки от **мегакариоцитов** костного мозга. Каждая из этих самых больших клеток костного мозга порождает около 500 тромбоцитов (кровяных пластинок). Нормальное количество тромбоцитов составляет 170 000 – 400 000 на 1 мкл крови; при снижении уровня до 50 000 на 1 мкл (тромбоцитопения) начальная стадия остановки кровотечения нарушается.

При повреждении сосудов открываются лежащие под эндотелием волокна коллагена, к которым тотчас же прикрепляются тромбоциты. Прикрепление (адгезия, см. рис. 62.2, *б*) осуществляется с помощью образуемого клетками эндотелия (и мегакариоцитами; табл. 62.1)

Таблица 62.1

Содержимое гранул тромбоцитов и лизосом

α-Гранула	Электронноплотная гранула
Фибриноген (фактор свертывания I)	АТФ, АДФ, серотонин
Факторы свертывания V + VIII	Ca^{2+}
Фактор тромбоцитов 3 (PF3)	**Лизосомы**
Фактор фон Виллебранда (vWF)	Гепаратиназа
Тромбоспондин	Кислые гидралазы
Фибронектин	
Трансформирующий фактор роста β (Transforming Growth Factor β — TGF β)	
Основной фактор роста фибробластов (basic Fibroblast Growth Factor – bFGF)	
Фактор роста, происходящий из тромбоцитов (Platelet Derived Growth Factor – PDGF)	
Фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF)	





Рис. 62.1. Покоящийся и активированный тромбоциты. Покоящиеся тромбоциты (слева) имеют типичную чечевицеобразную форму с гладкой поверхностью и отдельными, в форме кратеров, отверстиями внутренней системы каналов. После стимуляции, например, коллагеном, активированный тромбоцит (справа) образует псевдоподии, с помощью которых тромбоциты соединяются друг с другом (снимок, сделанный с помощью сканирующего электронного микроскопа: Prof. P. Groscurth, Цюрих)

белка, фактора фон Виллебранда (vWF), вместе с фибронектином и ламинином образующего молекулярные мосты между волокнами коллагена и специфическим комплексом рецепторов (GP Ib/IX) на мембране тромбоцитов. При дефекте этого гликопротеинового комплекса (GP) прикрепление тромбоцитов к коллагену становится невозможным. Этот механизм лежит в основе нарушения остановки кровотечения при редком **синдроме Бернхарда – Соулье.** У пациентов наблюдается тромбоцитопения. Они страдают тяжелыми кровотечениями в области кожи и слизистых.

Непосредственно после адгезии происходит **активация тромбоцитов** (см. рис. 62.2, *в*). Этот процесс состоит в основном из трех этапов: секреции различных веществ, изменения формы тромбоцитов и агрегации кровяных пластинок. Первым этапом является секреция агонистов (АДФ, тромбоксан А2, серотонин), вследствие чего происходит активация тромбоцитов. Эти тромбоциты становятся клейкими и образуют агрегат, «тромбоцитарную пробку» (белый тромб). Изменения формы тромбоцитов являются морфологическим эквивалентом их активации (рис. 62.1).

62.1.3. Активированные тромбоциты изменяют форму и выделяют сигнальные молекулы

При активации тромбоциты из гладких и дискообразных становятся круглыми образованиями с длинными отростками (псевдоподиями), которые способствуют их дальнейшей агрегации при вступлении в сцепленный контакт. Образование псевдоподий запускается Ca^{2+}-индуцированным переходом глобулярного актина в удлиненный, фибриллярный актин. Изменение формы сопровождается **секрецией** содержимого электроннепроницаемой гранулы и α-гранулы (см. табл. 62.1). Эти α-гранулы содержат факторы свертывания (фибриноген, фактор V, фактор VII), «клеящие вещества» (vWF, фибронектин, тромбоспондин) и факторы роста (GF — Growth Factor), такие как TGF β (Transforming GF – трансформирующий фактор роста β), PDGF (Platelet-derived GF — фактор роста, происходящий из тромбоцитов), VEGF (Vascular Endothelial GF - фактор роста эндотелия сосудов), bFGF (basic Fibroblast GF — основной фибробластный фактор роста).

Кроме того, активированные тромбоциты за счет включения специальных путей обмена веществ продолжают и дальнейшее образование различных веществ. Двумя важнейшими из них являются тромбоксан A_2, тканевой гормон, и фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), биологически высокоактивный фосфоглицерин. **Тромбоксан A_2** обладает сильно выраженным сосудосуживающим действием (**вазоконстрикцией**) и при совместном действии с серотонином вызывает сужение поврежденных сосудов. Кроме того, вместе с ФАТ и АДФ тромбоксин A_2 усиливает активацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном и тромбином. ФАТ представляет собой интереснейший пример соединения между тромбоцитарной частью системы свертывания крови и фагоцитирующими клетками, которые были обсуждены в предыдущей части. Он активирует не только тромбоциты, но и действует хемотаксично и активирующе на фагоциты, т.е. макрофаги и гранулоциты. Но ФАТ выделяется и макрофагами, и может поэтому рассматриваться как **медиатор воспаления**, который одновременно вызывает агрегацию тромбоцитов. В результате высвобождения ФАТ из различных клеток, отвечающих за остановку кровотечения или защиту от инфекций, задействованные типы клеток могут взаимно «уведомлять» друг друга о непосредственно стоящих задачах.

62.1.4. Как возникает «тромбоцитарная пробка»?

Главными отличительными признаками агрегации являются: а) **реорганизация** мембраны тромбоцитов; б) **сокращение** актинмиозиновых компонентов

тромбоцитарного цитоскелета. Реорганизация плазматической мембраны приводит к экспозиции рецепторного комплекса, GP IIb/IIIa, на мембране тромбоцита. Фибриноген плазмы, равно как и «клеящие вещества» фибриноген и тромбоспондин, выделяемые активированными тромбоцитами (см. табл. 62.1), связываются с GP IIb/IIIa и вызывают агрегацию тромбоцитов (рис. 62.2, *г*). При редком наследственном заболевании **тромбастении Гланзмана** у больных недостает гликопротеина IIb/IIIa. У этих пациентов нарушена агрегация тромбоцитов: это приводит к длительным кровотечениям после банальных повреждений кожи и слизистых. Прежде чем тромбоциты начнут склеиваться друг с другом, они сначала должны быть привлечены к поврежденному месту в достаточном количестве. Как это происходит? Тромбоциты, активированные прикреплением к субэндотелиальному коллагену, выделяют вещества, за счет которых тромбоциты, плавающие в крови, «призываются на помощь». Все активированные тромбоциты склеиваются вместе и образуют за короткое время (менее 1 мин) белый тромб.

С агрегацией и контрикцией завершается **первичный гемостаз**, т. е. образование белого **тромбоцитарного агрегата**. При нормальных условиях этот процесс длится 2—4 мин (**время остановки кровотечения**). Удлинение этого времени обнаруживают при функциональной неспособности тромбоцитов (тромбоцитопатии), патологическом уменьшении их числа (тромбоцитопении, менее 50 000 на 1 мкл крови) или при недостатке vWF (синдром фон Виллебранда — Юргенса). При определенных условиях может быть показано терапевтическое снижение способности тромбоцитов к агрегации, например для предотвращения закупорки сосудов. Это осуществляется, напри-

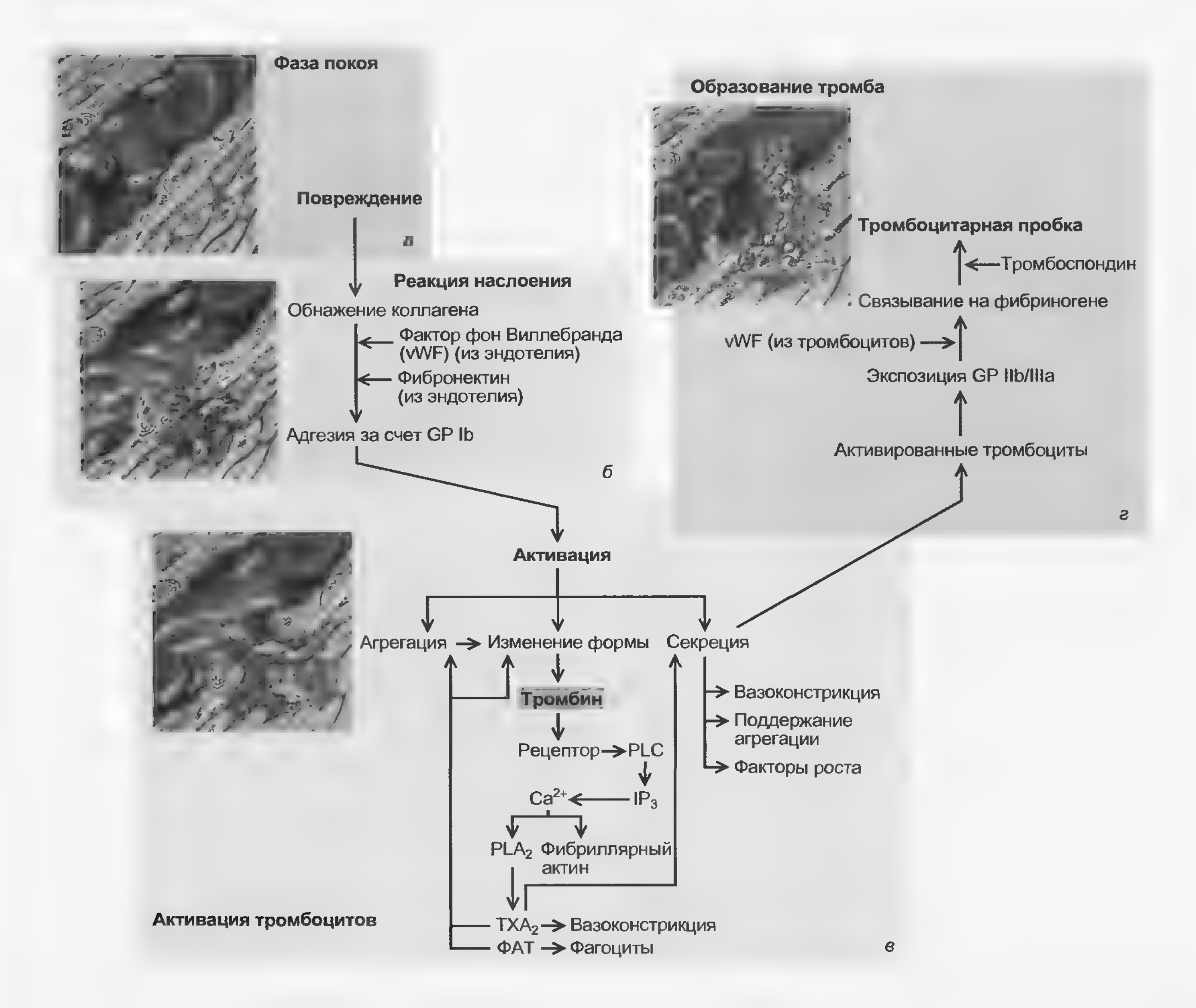


Рис. 62.2. Активация тромбоцитов. Морфологические изменения. (*а*) Фаза покоя тромбоцитов — неповрежденные капилляры. (*б*) Реакция наслоения тромбоцитов на коллаген после повреждения сосуда (адгезия на коллагене посредством тромбоцитарного гликопротеина GP Ib и эндотелиальным vWF). (*в*) Активация тромбоцитов: после наслоения на поврежденный эндотелий активируется фосфолипаза С (PLC), высвобождается инозитолтрифосфат (IP_3) с последующим Ca^{2+}-опосредованным превращением глобулярного актина в фибриллярный. (*г*) Образование тромба: после экспозиции гликопротеина IIb/IIIa из активированных тромбоцитов с помощью фибриногена образуется тромбоцитарный агрегат (белый тромб) (цветные картинки: Boehringe Ingelheim International GmbH)

мер, за счет медикаментозного угнетения в тромбоцитах фермента циклооксигеназы 2 (COX2), ответственного за образование тромбоксана A_2 и простациклина. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) и COX2-ингибитор являются такими медикаментами.

62.2. СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ ПРИВОДИТ К СТАБИЛЬНОМУ ЗАКРЫТИЮ ПОВРЕЖДЕННЫХ СОСУДОВ

Образовавшийся сразу после повреждения тромбоцитарный агрегат не является стабильным образованием и существует опасность, что он может быть смыт прочь. Опасность нового кровотечения предотвращается за счет образования сети из нитей фибрина, которая также содержит эритроциты (красный тромб). Этот вторичный гемостаз характеризуется образованием механически стабильного фибрина. Образование красного тромба проходит в три фазы: активации, в которой из протромбина возникает тромбин; коагуляции, в которой за счет отщепления фибринопептидов из фибриногена возникают растворимые мономеры фибрина, полимеризующиеся в нерастворимый фибрин; ретракции, когда уменьшается объем сгустка крови и тромб закрепляется. Ретракция запускается сокращением тромбоцитов, что обусловливает стягивание фибриновой сети и уменьшение размера тромба.

Факторы (F.), принимающие участие в каскадах свертывания крови, обозначаются по договоренности римскими цифрами, при этом активное состояние соответствующего компонента маркируется через «а». Ранее часто использовались собственные имена, которые вместе с цифровой номенклатурой приведены в табл. 62.2. Как и в системе комплемента, работа системы свертывания — это каскад реакций активации ферментов, центральное место в котором занимает фактор X (**F.X**). В активной форме (F.Xa) он образует совместно с F.Va, фосфолипидами и Ca^{2+} ферментативный комплекс **прототромбиназу**, которая переводит неактивный протромбин в активный тромбин (рис. 62.3). Ca^{2+} обеспечивает при этом фиксацию прототромбиназного комплекса на отрицательно заряженных фосфолипидах клеточной мембраны, за счет чего его активность многократно возрастает.

Фаза активации

Активация F.X может происходить посредством факторов, входящих в состав внешней и внутренней систем свертывания. F.Xa является конечным итогом систем свертывания. **Внешняя система свертывания** запускается **тканевым тромбопластином** из поврежденной ткани. Тканевый тромбопластин активирует F.VII, который как F.VIIa образует с Ca^{2+} и фосфолипидами комплекс, активирующий F.X. **Внутренняя система свертывания** запускается взаимодействием фактора XII с отрицательно заряженной поверхностью сосуда в присутствии высокомолекулярного кининогена и калликреина. Впоследствии активируются факторы XI и IX. Фактор F.IXa образует вместе с фосфолипидами, Ca^{+} и фактором F.VIIIa новый комплекс, который активирует F.IXa, вследствие чего возникает **тромбин**. Эта серинпротеаза регулирует не только активацию тромбоцитов (см. выше), но действует через протеазоактивированные рецепторы как эффективный митоген клеток эндотелия и гладкой мускулатуры, а также в качестве мощного активатора лимфоцитов. Эти «дополнительные функции» тромбина демонстрируют также что один и тот же биологический принцип, в данном случае протеазная функция, используется для выполнения разных биологических задач, как это ранее обсуждалось в случае с ФАТ.

Таблица 62.2

Факторы свертывания

Номер фактора	Название	Период полураспада, ч	Синтез, зависимый от витамина K
I	Фибриноген	96	
II	Протромбин	72	+
III	Тканевый тромбопластин	–	–
IV	Ионизированный Ca^{2+}	–	–
V	Акцелерационный глобулин	20	–
VII	Проконвертин	5	+
VIII	Антигемофильный глобулин A	12	–
IX	Антигемофильный глобулин B (фактор Кристмаса)	24	+
X	Фактор Стюарта–Провера	30	+
XI	Плазменный предшественник тромбопластина (ППТ)	~48	–
XII	Фактор Хагемана	50	–
XIII	Фибринстабилизирующий фактор (FSF)	250	–
–	Прекалликреин (PKK; фактор Флетчера)		–
–	Высокомолеклярный кининоген (HMK; фактор Фитцджеральда)		–

Насколько важен комплекс из фактора VIIIa и IXa для работы внутренней системы свертывания, можно судить по симптомам, которые появляются при отсутствии одного из этих факторов. При классической **гемофилии A**, наиболее частом врожденном нарушении процессов свертывания, недостает фактора VIII, при **гемофилии B** – фактора IX. Симптомы при обеих формах гемофилии одинаковы, но гемофилия A встречается в пять раз чаще, чем гемофилия B. Пациенты стра-

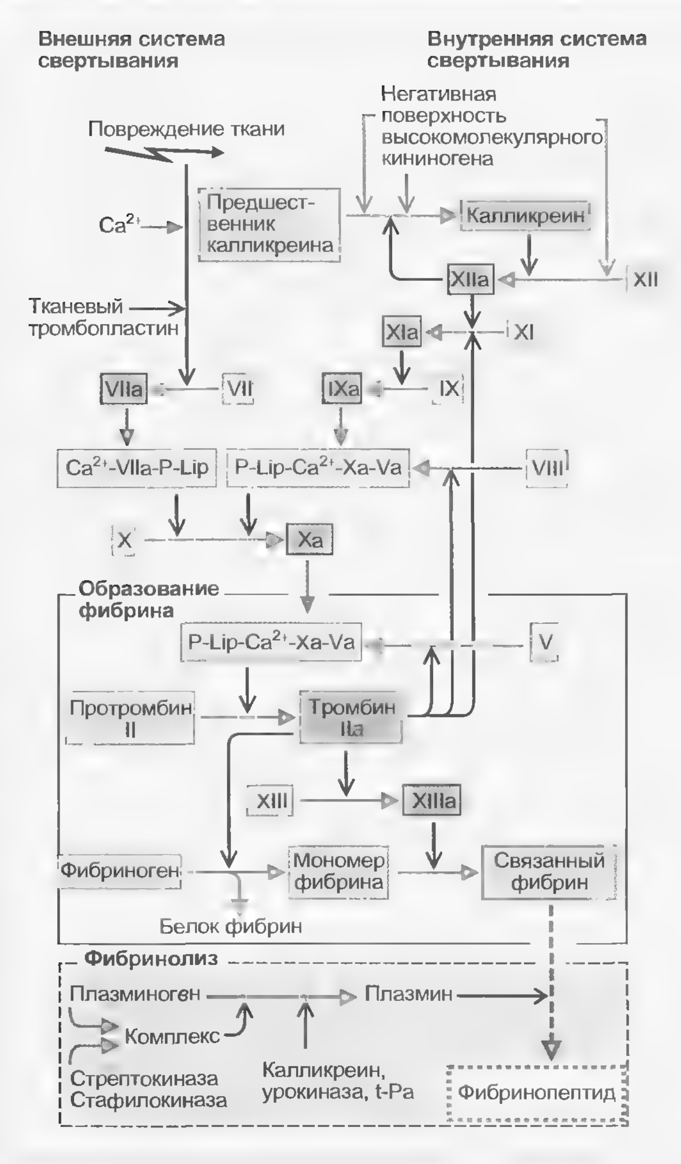


Рис. 62.3. Свертывание крови и фибринолиз. Внешняя система свертывания: повреждение ткани является причиной контакта крови с составными частями разрушенных клеток, в которых находится тканевой тромбопластин. Этот липидно-белковый комплекс активирует фактор VII, образующий комплекс с Ca^{2+} и фосфолипидами (P-Lip), который активирует фактор X. Внутренняя система свертывания: реакция запускается активацией фактора XII (фактор Хагемана) на отрицательно заряженной поверхности. При активации задействованы также еще и другие белки, например, высокомолекулярный кининоген и калликреин. Следом активируются факторы IX и XI. Фактор IXa образует вместе с фосфолипидами (P-Lip), Ca^{2+} и активированным фактором VIII (Fa.VIIIa) ферментативный комплекс, который активирует фактор X. Возникающий после этого комплекс (P-Lip, Ca^{2+}, Xa, Va) обозначается как протромбин активатор или протромбиназа; он запускает образование фибрина.

Цветовой код: сине-зеленые ячейки соответствуют неактивным (покоящимся) профакторам; фиолетовые — активированным факторам с ферментативной активностью; оранжевые ячейки отображают процесс активации совместно действующих комплексов. Красные стрелки указывают на ферментативно активируемые процессы. В нижней (затененной) части рисунка нарисованы факторы, переводящие при фибринолизе плазминоген в плазмин. Плазмин является протеазой, которая снова может растворить связанный фибрин, возникающий как конечный продукт свертывания. Стрепто- и стафилокиназы — бактериальные активаторы плазминогена, не встречающиеся в физиологических условиях, однако они могут быть применены для растворения тромба терапевтически

дают обильными кровоизлияниями (гематомами) прежде всего в области конечностей и головы, долго длящимися кровотечениями после повреждений, а также кровотечениями в суставах (гемартрозами), особенно локтевых и коленных, которые приводят со временем к их неподвижности. Долговременное лечение гемофилии возможно с помощью либо полученного из плазмы, либо рекомбинантного фактора VIII.

Фаза коагуляции

Фаза активации заканчивается с образованием ферментативно активного тромбина. В последующей коагуляционной фазе тромбин отщепляет от фибриногена низкомолекулярные пептиды (фибринопептиды). Так образуются **мономеры фибрина**, которые через ковалентные связи (например, водородные мостики) складываются (коагулируют) в полимер фибрина. Возникший сгусток все же недостаточно стабилен. Лишь в результате воздействия фактора XIII, активирующегося тромбином, образуются ковалентные связи между γ-карбоксилгруппами остатков глютамина одного мономера фибрина и ε-аминогруппами остатков лизина другого.

Фаза ретракции

Нити фибрина укладываются над тромбоцитарным агрегатом и связываются через мембранный рецептор гликопротеин IIb / IIIa с тромбоцитами. При адгезии фибрина на тромбоцитах и окружающей ткани принимает участие также еще «заякоривающий белок» фибронектин (см. табл. 62.1). Возникающий при вторичном гемостазе тромбин способствует не только агрегации тромбоцитов, но и активации их сократительной актинмиозиновой системы. Под тягой сокращающихся тромбоцитов на сети фибриновых нитей тромб сжимается и становится значительно меньше своего изначального объема (**ретракция**). Происходит его дальнейшее укрепление и механическое закрытие раны изнутри.

62.2.1. Вещества, тормозящие свертывание крови in vivo и in vitro

Плазма крови содержит обычно и различные **ингибиторы протеаз**, которые замедляют образование фибрина. На ранней ступени каскада свертывания **С1-ингибитор** тормозит факторы XIa, XIIa и калликреин. Он также тормозит, как говорит название, первый компонент (C1) классического пути системы комплемента. **Антитромбин III** (см. табл. 59.1) является важнейшим ингибитором различных протеаз свертывания как в фазе активации (F.IXa), так и в фазе коагуляции (F.Xa и тромбин). Это ингибирующее воздействие антитромбина III можно резко усилить антитромбин-кофактором, **гепарином**. Гепарин образуется эндогенно, например, клетками эндотелия и тучными клетками, и обладает важной «тормозной функцией» при местной регуляции процессов свертывания.

Дополнительная **защита от тромбоза** обеспечивается **тромбомодулином** эндотелия: после связывания тромбина активируется **белок С**, который после взаи-

модействия с **белком S инактивирует** факторы Va и VIIIa. Эта петля обратной связи (или антикоагулянтный путь) «следит» вместе с антитромбином III за тромбининдуцированной активацией F.V, F.VII и F.XI положительной контрольной петлей (или прокоагулянтный путь) (см. рис. 62.3). Дальнейшими антогонистами тромбина являются α_2-макроглобулин и α_1-антитрипсин (см. табл. 59.2), которые тормозят протеазную функцию тромбина.

Используемый для **лечебных целей** в качестве антикоагулянта (ингибитора свертывания) гепарин получают из животной ткани. Он должен быть введен внутривенно и действует сразу после того, как попадет в кровяное русло. **Кумарины** in vivo тормозят процессы свертывания, препятствуя образованию в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X). Полное действие дериватов кумарина наступает с небольшим замедлением, которое задается периодом полураспада витамин-К-зависимых факторов (см. табл. 62.2). В противоположность этому гепарин действует сразу и тормозит свертывание также in vitro. Для этого используются также вещества, образующие комплекс с Ca^{2+} (цитрат, оксалат, ЭДТА), которые снижают концентрацию свободных ионов Ca^{2+}.

Тесты свертывания

При лечении антикоагулянтами, которые показаны, например, при инфаркте миокарда, должна быть проведена тщательная проверка функции свертывающей системы крови. При методе, используемом при взятии пробы плазмы в стандартных условиях, измеряют время, необходимое для образования фибринового сгустка, и сравнивают его со временем свертывания у здоровых людей, служащих контролем.

При **тесте Квика** свертываемость плазмы временно тормозят с помощью веществ, образующих комплекс с Ca^{2+}. Затем Ca^{2+} и тканевый тромбопластин добавляются в избытке и результирующее время свертывания сравнивается с рядами разбавления нормальной плазмы (протромбиновое время). **Полученное в тесте Квика значение**, равное 50 %, означает, что плазме испытуемого необходимо такое же время для свертывания, как и разбавленной 1:1 нормальной плазме. Протромбиновое время удлиняется (значение в тесте Квика снижается) после добавлении дозы антагонистов витамина К (антикоагуляционная терапия), при нарушениях F.VIII (внешняя система свертывания) или в каскаде реакций, начиная с F.X. В связи с трудностями сравнения значений теста Квика из разных лабораторий Всемирная организация здравоохранения предложила заменить значение теста Квика интернационально нормализованным значением (International Normalized Ratio, **INR**), при котором ссылаются на стандартные реагенты. При этом каждому находящемуся на рынке реагенту теста Квика присваивается число сенситивности (ISI — International Sensitivity Index), которое передает сравнительную чувствительность реагента в сравнении к декларируемому Всемирной организацией здравоохранения стандартному реагенту:

$$INR = (\text{Время свертывания у пациента}/\text{Время свертывания у нормального человека})^{ISI}.$$

INR, равное 1,0, является нормальным (соответствует значению теста Квика в 100 %). При INR 2,0 (соответствует значению теста Квика около 50 %) ISI-стандартизированное время свертывания удвоено. Во время **антикоагулянтной терапии** учитывают INR-значения между 2,0 и 3,5. При низких значениях цель тера-

Интерпретация

(↑ Удлиненный, ↓ Сниженный)

Значение теста Квика	PTT	Число тромбоцитов	Время кровотечения	Вероятные причины склонности к кровотечениям (правомерно для среднетяжелых и тяжелых нарушений)
Норма	Норма	Норма	Норма	Сосудистые причины, недостаток фактора XIII
↓	Норма	Норма	Норма	Недостаток фактора VII
Норма	↑	Норма	Норма	Добавление гепарина, недостаток факторов VIII, IX, XI, XII, НМК, прекалликреин
Норма	Норма	↓	↑	Тромбоцитопения
↓	↑	Норма	Норма	Добавление кумарина, недостаток витамина К, недостаток факторов I, II, V, X
Норма	↑	Норма	↑	Синдром фон Виллебранда—Юргенса
↓	↑	↓	↑	Поражения печени, коагулопатия потребления (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания), сепсис

б

Рис. 62.4. Тесты свертывания для обнаружения гемморагических диатезов плазмы

пии — снижение опасности тромбоза — отпадает, при высоких увеличивается риск кровотечений.

Частное тромбопластиновое время (PTT) характеризует нарушения процессов активации факторов внутренней системы свертывания крови либо нарушения на конечных этапах свертывания, начиная с F.X. Для измерения **(плазмо-)тромбинового времени (PTZ)** к плазме, обработанной цитратом, добавляют тромбин и измеряют время свертывания. При этом тесте может быть обнаружен недостаток фибриногена, а также осуществляется надзор при лечении гепарином. Обычные тесты свертывания и их интерпретация сведены воедино в рис. 62.4.

62.2.2. Однажды образованный фибрин может быть снова растворен: система плазмина

Процессу свертывания крови противостоит сходный сложный процесс, который ведет к **фибринолизу**, т.е. растворению образованного фибрина. В интактном организме постоянно происходит образование небольших количеств фибрина, которые удаляются с помощью постоянно идущего фибринолиза. При повреждениях, когда система свертывания дополнительно активизируется, его образование и свертывание крови происходит преимущественно на месте повреждения. **Плазмин**, протеаза сыворотки крови, тормозит процессы свертывания и оказывает фибринолитическое действие. Плазмин расщепляет факторы V и VIII, фибриноген и фибрин (см. рис. 62.3).

Активный плазмин возникает из неактивного **плазминогена** в результате действия активаторов крови (внутренней системы) и тканей (внешней системы). Важнейшим **активатором плазминогена крови** является F.XIIa (фактор Хагемана). Он высвобождает из прекалликреина калликреин, который переводит плазминоген в плазмин. Процессы, приводящие к высвобождению **тканевых активаторов** (t-Pa — tissue plasminogen activator) из клеток эндотелия, — это расширение сосудов и катехоламины, содержание которых повышено, например, при стрессе. Выделяемый макрофагами t-Pa способствует локальной стабилизации фибрина и обеспечивает этим предпосылки для последующего заживления ткани. Эпителий отводящих мочевых путей образует активатор плазмина **урокиназу** (uPa). Как плазминоген, так и активаторы плазминогена имеют высокую **аффинность** к **полимеризованному фибрину**. Образовавшиеся нити фибрина действуют как «биохимическая ловушка» для плазминогена и его активаторов, в результате чего нити фибрина растворяются за счет появления плазмина. Новообразование плазмина тормозится за счет того, что возникающие продукты расщепления фибрина (фибринопептиды) тормозят активность тромбина. Аналогично другим протеазным каскадам (системы комплемента и свертывания) также и плазминная система контролируется петлей отрицательной обратной связи. Важным плазматическим ингибитором фибринолиза является α_2-макроглобулин (см. табл. 59.2).

Терапевтическое влияние на фибринолиз

Для растворения свежего тромба (например, в коронарной артерии) система фибринолиза может быть активирована терапевтически. Это происходит с помощью стрептокиназы, стафилокиназы или рекомбинантного t-Pa (rt-Pa). Стрептокиназа активирует как свободный, так и связанный с фибрином плазминоген, тогда как rt-Pa и стафилокиназа селективно связываются с фибрином и вследствие этого могут растворять местные тромбы, действуя более нацеленно, чем стрептокиназа.

62.2.3. Заживление раны сопровождается признаками воспаления

Целью заживления раны является восстановление целостности ткани после повреждения. Это осуществляется клетками, выполняющими **«функцию наведения порядка»**, и клетками, которые заняты решением **«ремонтных задач»**. Всего через несколько часов после повреждения в поврежденную область отправляются лимфоциты, гранулоциты и макрофаги. Они фагоцитируют бактерии, обломки клеток и отмершие клетки ткани. Высвобождаемые при этих процессах вещества приводят к местному воспалению, которое характеризуется четырьмя кардинальными симптомами: повышением температуры (calor), покраснением (rubor), отеком (tumor) и болью (dubor). **Повышение температуры** и **покраснение** возникают за счет увеличения снабжения кровью области, в которой осуществляется работа фагоцитов. Эти процессы вызываются локальным выделением сосудорасширяющих веществ (например, простагландина E2, гистамина) из гранулоцитов и макрофагов. Локальное расширение сосудов приводит к замедлению тока крови в капиллярах, что способствует прохождению гранулоцитов сквозь стенку капилляров. В качестве хемотаксических «привлекающих веществ» для гранулоцитов были идентифицированы **факторы системы комплемента** (см. рис. 62.1), ФАТ и многочисленные цитокины. Отек возникает за счет повышенного выхода жидкости и белков плазмы из кровяного русла в ткань. Некоторые факторы, усиливающие проницаемость сосудов (например, гистамин, брадикинин, простагландин E2), принимают участие в локальном возникновении **боли** при воспалении (локальная сенсибилизация болевых рецепторов).

Когда атака бактерий отражена и обломки клеток фагоцитированы, происходит **заживление раны**. Оно характеризуется новообразованием кровяных сосудов **(ангиогенез)**, делением **(пролиферация)** и повышенным образованием коллагена **фибробластами**, равно как и делением эпидермальных **кератиноцитов**, которые покрывают рану. Освобождаемые при фибринолизе продукты расщепления фибрина (см. рис. 62.3) привлекают фибробласты. Деление и усиленное образование коллагена этими клетками соединительной ткани стимулируется и локально высвобождаемым фактором роста bFGF (basic Fibroblast Growth Factor — основной фактор роста фибробластов), источником которого являются тромбоциты (см. табл. 62.1) и мак-

рофаги. За счет деления фибробластов и усиленного образования волокнистых белков соединительной ткани рана начинает закрываться. Новообразованию сосудов способствуют F.Xa и FGF, которые вместе со специфическими ангиогенными полипептидами, такими как **VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor** — фактор роста эндотелия сосудов), **ангиопоэтин** и **эфрин**, запускают и поддерживают пролиферацию клеток эндотелия и формирование из них трубкообразных структур. Для нового роста клеток гладкой мускулатуры сосудов особое значение имеет **PDGF (Platelet Derived Growth Factor** — фактор роста, происходящий из тромбоцитов). Эпидермальные кератиноциты мигрируют от края раны и покрывают ее. Эти процессы по времени и месту коррелируют с пролиферацией фибробластов и новообразованием сосудов. Факторы, облегчающие прикрепление эпидермальных кератиноцитов на сети коллагена и одновременно ускоряющие их деление, уже упоминались: речь идет в том числе о факторе роста фибробластов и тромбоспондине из тромбоцитов, которые являются факторами роста эктодермальных кератиноцитов и мезенхимальных фибробластов.

Заживление ран и ангиогенез контролируются также координированным высвобождением целого семейства сигнальных веществ, некоторые из которых уже упоминались. В качестве «архитектурного плана» для сложного взаимодействия между факторами роста, цитокинами и клетками служит **экстраклеточная матрица**. Молекулы, которые выстраивают эту матрицу, сами влияют на дифференцировку и миграцию клеток при заживлении ран и представляют сверх этого «архитектурный план», на котором могут быть связаны в пространственный упорядоченный образец различные факторы ангиогенеза и другие митогены.

Резюме

1. Гемостаз представляет собой взаимодействие между эндотелием сосудов и тромбоцитами, а также факторами свертывания, которые находятся в плазме крови и поврежденных тканях.
2. При повреждении сосудов тромбоциты образуют агрегаты, что приводит к первичной закупорке сосудов.
3. Активация факторов свертывания плазмы приводит к консолидации первичного тромба за счет фибрина.
4. Заживление ран запускается местно выделяемыми факторами роста, которые выделяются тромбоцитами, макрофагами и клетками эндотелия сосудов.

Вопросы для повторения

1. Перечислите функции тромбоцитов.
2. Почему тромбоциты не взаимодействуют с неповрежденным эндотелием сосудов?
3. В результате какого механизма происходит активация тромбоцитов? Что представляют собой активированные тромбоциты?
4. Каков механизм возникновения «тромбоцитарной пробки»?
5. Дайте характеристику механизма свертывания крови.



PETER SCHEID

РАЗДЕЛ X

ФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАНИЯ

63

ГЛАВА

КРАТКИЙ ОБЗОР

Клетки нашего организма предназначены для получения энергии с использованием кислорода. Из-за больших расстояний между внешней средой и клетками высокоразвитого организма для доставки к клеткам кислорода (O_2) и удаления из клеток углекислого газа (CO_2), образующегося в результате окислительного обмена веществ, необходимы специальные системы транспорта. Эти транспортные процессы называют **газообменом** (рис. 63.1). При этом благодаря вентиляции легких O_2 поступает в альвеолярное пространство, откуда посредством диффузии попадает в кровь, доставляющую его к клеткам организма, в которые он поступает тоже благодаря диффузии. Этот раздел рассказывает о **внешнем** (газообмене в легких) и **клеточном дыхании** (или дыхании ткани), а также о свойствах крови как среды для **транспорта** O_2 и CO_2. Процессы биологического окисления представлены в учебниках по биохимии. Таким образом, дыхание включает: 1) внешнее дыхание (обмен воздуха между внешней средой и альвеолами легких); 2) диффузию газов в легких (обмен газов между альвеолярным воздухом и кровью); 3) транспорт газов кровью; 4) диффузию газов в ткани (обмен газов между кровью и тканью); 5) клеточное дыхание (потребление кислорода и выделение углекислого газа клетками организма).

63.1. СВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ В ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

63.1.1. Альвеолярно-капиллярный барьер, или барьер между кровью и газами

Слой ткани, который отделяет газы **альвеолярного пространства** от крови **легочных капилляров** (рис. 63.2, см. рис. 63.4, справа), необыкновенно тонок и называется альвеолярно-капиллярным барьером. Его толщина представляет собой компромисс между достаточной механической защитой, препятствующей кровотечению в альвеолы, и, по возможности, короткому диффузионному расстоянию для O_2 и CO_2. Общая поверхность этого диффузионного барьера 50–100 м^2 (примерная площадь теннисного корта), приблизительно в 50 раз больше, чем внешняя поверхность организма. Такая огромная поверхность умещается в грудной

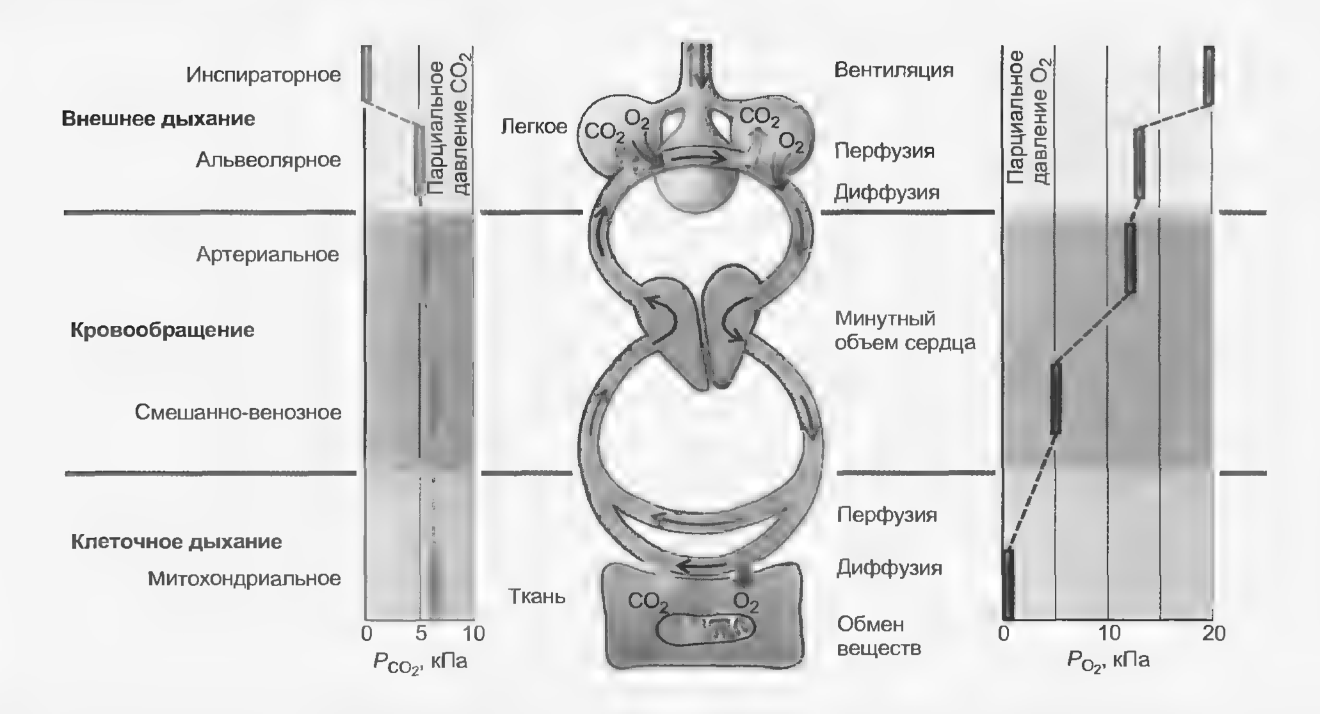


Рис. 63.1. Транспортная система дыхания, включающая системы внешнего дыхания, кровообращения и клеточного дыхания. Важнейшими составляющими транспортной системы для внешнего дыхания являются вентиляция, диффузия и перфузия; для кровообращения — сердечно-временной (минутный) объем (и транспортные свойства крови для O_2 и CO_2); для клеточного дыхания — кровоснабжение ткани, диффузия и обмен веществ (потребление O_2, образование CO_2). Вдоль этой транспортной цепи парциальное давление CO_2 (P_{CO_2}, слева) повышается, а парциальное давление O_2 (P_{O_2}, справа) снижается

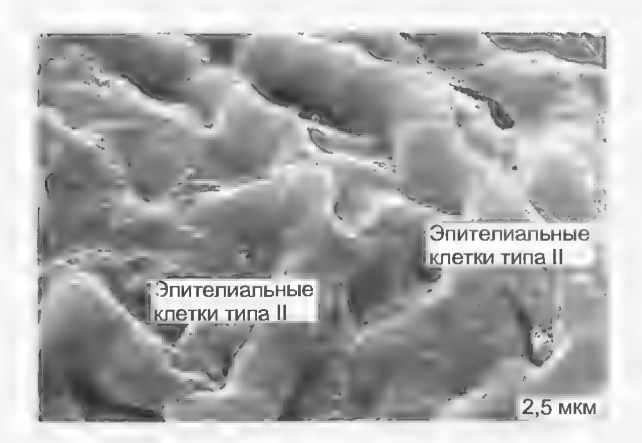


Рис. 63.2. Альвеолярная поверхность человеческого легкого. Электронномикроскопический снимок показывает закрытую стенку из эпителиальных клеток типа I, которые окутывают альвеолярные капилляры. Стрелки показывают границы этих клеток, что делает понятным, как далеко распространяется каждая отдельная клетка. На фотографии можно увидеть только одно единственное ядро клетки типа I (обозначенное *). Гораздо менее выступающими являются эпителиальные клетки типа II, которые производят сурфактант. Общее число клеток типа II превосходит число клеток типа I

клетке, потому что легкие разделены на большое количество (приблизительно 300 млн) мелких **альвеол** (диаметром около 0,33 мм).

Газ по воздухоносным путям достигает одной стороны этой поверхности, а кровь по легочным капиллярам — другой.

63.1.2. Легочные пути и вентиляция

Воздухоносные пути ветвятся как дерево, разделяясь на несколько уровней (рис. 63.3), причем проксимальные отделы (рот, нос, гортань, трахея, главные бронхи, долевые бронхи, сегментарные бронхи и дольковые бронхи, которые разветвляются на конечные бронхиолы — bronchioli terminales) служат исключительно для подачи и распределения дыхательного воздуха. Их называют **анатомическим мертвым пространством**, подчеркивая тем самым, что здесь не происходит газообмен. Однако именно эти проводящие дыхательные пути выполняют, наряду с подачей воздуха, важнейшие задачи **обогрева**, **увлажнения** и **очищения** вдыхаемого воздуха. Например, очень холодный сухой вдыхаемый воздух согревается до температуры тела и увлажняется, прежде чем достигнет нижнего альвеолярного эпителия.

Только примерно семь последних уровней разветвления бронхиального дерева, заканчивающихся дыхательными бронхиолами (bronchioli respiratprii) и отходящими от них радиально альвеолярными ходами (ductuli alveolares), которые переходят в слепые альвео-

Уровни дыхательных путей	Дыхательные пути	Снабжаемый район
0	Трахея	Дыхательный путь
1	Главный бронх	Половина легкого
2	Долевые бронхи	Доля
3	Сегментные бронхи	Сегмент
4	Субсегментные бронхи	Субсегмент
5	Малые бронхи	Долька
10	Бронхиолы	
16	Терминальные бронхиолы	
17	Респираторные бронхиолы	Ацинус
18 19 20 21 22	Альвеолярные ходы	
23	Альвеолярные мешочки	Альвеолы

50 мм 0 10 мм; x10; 5 мм 0 1 мм

Анатомическое мертвое пространство

Альвеолярное пространство

Рис. 63.3. Разветвление дыхательных путей Ацинус — область дыхательных путей, состоящая из терминальных бронхиол, которые несут альвеолы. Проксимально лежащие дыхательные пути выполняют воздухопроводящую функцию (анатомическое мертвое пространство). Следует обратить внимание на десятикратно увеличенный масштаб изображения периферических дыхательных путей

лярные мешочки (sacculi alveolares), несут альвеолы и служат, таким образом, для газообмена. Респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и альвеолярные мешочки с альвеолами составляют единую **альвеолярную зону** (или **дыхательную зону**), образуя функционально-анатомические единицы, называемые ацинусами, или гроздями (acinuc). Объем альвеолярной или, иначе, дыхательной зоны (приблизительно равен 3000 мл в конце нормального выдоха) гораздо больше, чем объем *анатомического мертвого пространства* (приблизительно равен 150 мл, или около 5 % экспираторного объема альвеол). *Дыхательный объем* (V_T — Tidal volume) приблизительно в три раза больше, чем объем мертвого пространства (V_D — Dead space volume), так что около $^2/_3$ свежего воздуха при каждом вдохе достигает альвеолярной зоны. Итак, воздух поступает благодаря вдыхаемому (инспираторному) потоку на поверхность газообмена. Таким образом, в конце вдоха в альвеолярной зоне находится смешанный газ, в то время как в воздухоносных путях мертвого пространства остается атмосферный несмешанный воздух. Остаток пути газы проходят через альвеолярно-капиллярный барьер благодаря *диффузии*.

63.1.3. Кровеносные сосуды и кровоток

Ветви легочной артерии также многократно разветвляются, причем следуют разветвлениям воздухоносных дыхательных путей. Затем они ветвятся на капиллярную сеть, которая оплетает альвеолы и образует со стороны крови очень большую поверхность обмена для альвеолярного газа (см. рис. 63.2). Вначале бронхи, артерии и вены проходят вместе, но в периферических отделах вены отделяются и проходят между дольками, тогда как артерии и бронхи следуют рядом к их центру. Таким образом, вены находятся на бронхиальном дереве только в центре легкого.

63.2. ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Воздух, которым мы дышим, наряду с газами, предназначенными для дыхания, содержит большое число других газов, которые в большинстве случаев даже в маленьких концентрациях оказывают токсичное влияние (например, NO_2, CO_2, CO, O_3 и др.). Кроме того, в нем присутствуют и чужеродные частицы — это токсичные вещества и вредные микроорганизмы. Большие частицы остаются в верхних дыхательных путях (в полости носоглотки). Меньшие частицы осаждаются во всех дыхательных путях. Покрытый слизью *мерцательный эпителий* легочных путей и *альвеолярные макрофаги* удаляют их.

В воздухоносных дыхательных путях находятся снабженные ресничками **мерцательный эпителий** и **слизистые (мукозные) железы** (рис. 63.4). Образуемая пленка вязкой слизи гонится быстрыми ударами ресничек мерцательного эпителия к глотке (мукоцилиарный транспорт) (эта слизь переносит чужеродные частицы, находящиеся на ней, как на конвейере), где они потом откашливаются и глотаются.

При **хроническом бронхите** слизистые (мукозные) железы гипертрофированы и чрезмерно образующийся секрет является причиной кашля. Кроме того, это затрудняет прохождение воздуха по дыхательным пу-

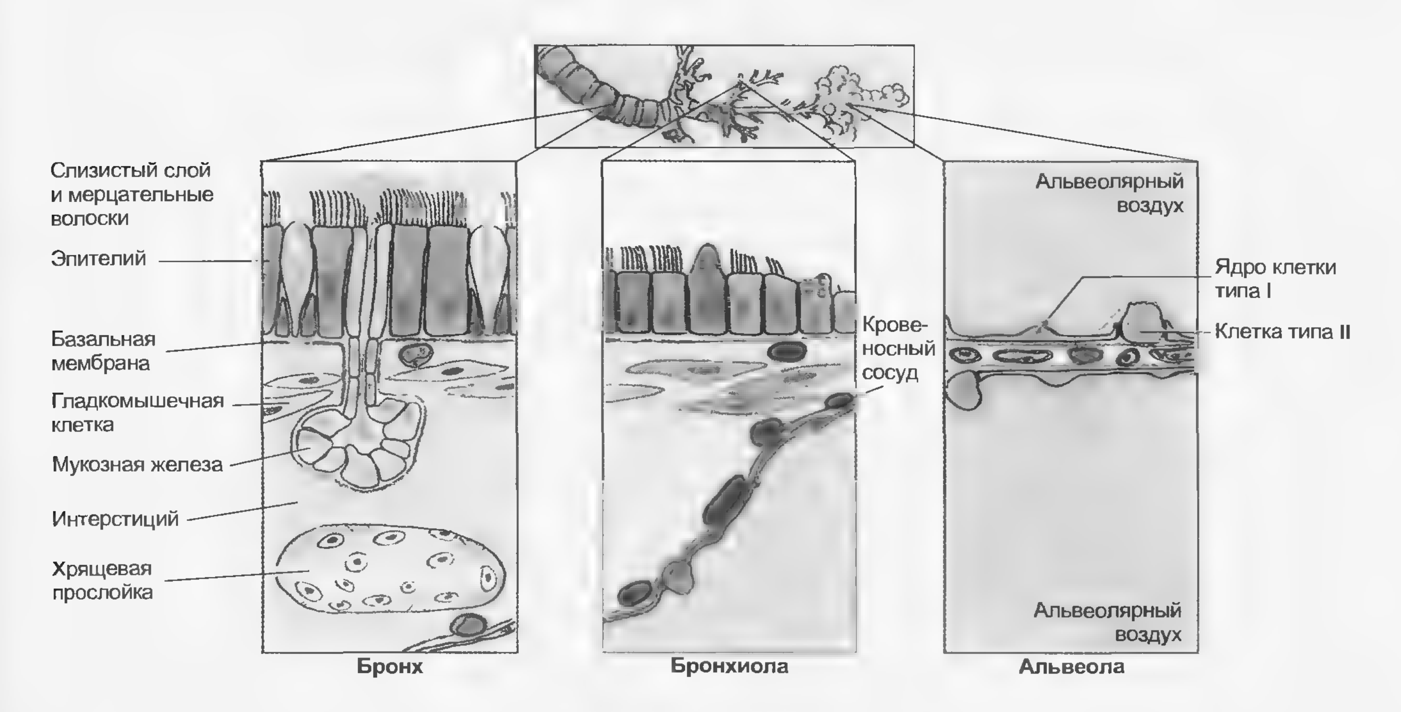


Рис. 63.4. Эпителий дыхательного пути. Бронх: мерцательный эпителий с экзокринными (мукозными) клетками и железами. Бронхиола: плоские эпителиальные клетки. Альвеола: альвеолярные эпителиальные клетки типа I (образуют большую поверхность) и типа II (секретируют составные части сурфактанта)

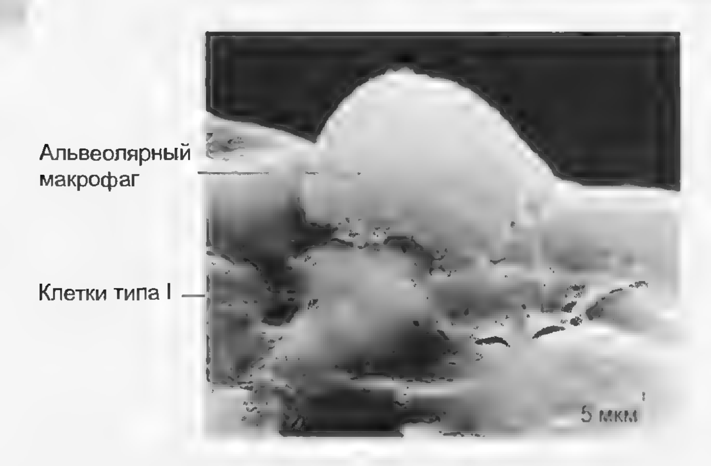


Рис. 63.5. Альвеолярный макрофаг. Он ползет сверху альвеолярного эпителия, раскрывая тонкий цитоплазматический слой (с клеточной мембраной), который выдвигается на подложке (стрелки) (электронномикроскопический снимок)

тям и приводит к одышке — ощущению затруднения дыхания (диспноэ). Главной причиной этой болезни является курение, однако вышеупомянутые токсичные газы, особенно серный диоксид (SO_2), также приводят к хроническому бронхиту. В отличие от хронического бронхита причиной **муковисцидозов** или **цистофиброзов** (CF), например, могут быть аутосомальные рецессивные наследственные мутации в одном гене хромосомы 7. При этом нарушен CFTR — протеин (цистофиброзный трансмембранный регулятор), который представляет собой апикальный канал Cl^- на различных эпителиальных клетках, транспортирующих ионы (например, в дыхательных путях, кишечнике, поджелудочной железе, потовых железах). Почти у всех больных дыхательные пути поражены, что приводит к кашлю с вязким бронхиальным секретом, который обычно инфицирован бактериями. Этот пример показывает, что за образование бронхиального секрета наряду с бронхиальными железами ответственен также бронхиальный эпителий.

Мерцательный эпителий и слизь находятся не внутри альвеол, где они недопустимо уплотнили бы газообменный альвеолярно-капиллярный барьер. Они выстилают их стенки. Эту нежную альвеолярную поверхность очищают от проникающих чужеродных факторов **альвеолярные макрофаги** (рис. 63.5). Они фагоцитируют чужеродные вещества и ферментативно ликвидируют их (органические чужеродные вещества). В тех случаях, когда это не удается (например, частицы пыли из угля и кварца, асбестовых волокон и т. п.), макрофаги отгораживают фагоцитированные чужеродные вещества от окружающей ткани. При помощи **амебоидной подвижности** макрофаги мигрируют также к воздухоносным путям, где устраняются из легких мукореснитчатым транспортом. Часть фагоцитированных веществ попадает в перибронхиальную и междольковую соединительные ткани, где депонируется в гистиоцитах и частично остается там в течение всей жизни, являясь ответственной за определенные заболевания (например, силикоз, асбестоз).

Дыхательная система, особенно в области верхних дыхательных путей, содержит также клетки **специфической противоинфекционной защиты**. Главным образом это **лимфоциты** и **плазматические клетки** (бронхоассоциированная лимфатическая система). Плазматические клетки находятся, кроме того, в лимфатических узлах, особенно вблизи бронхиальных желез. Они, а также эпителиальные клетки образуют в верхних дыхательных путях иммуноглобулин A (IgA). В небольшой концентрации в секрете находится также IgG. Он преобладает в нижних дыхательных путях и альвеолярном пространстве. Точная функция IgA при иммунной защите неизвестна.

Резюме

1. Понятие «дыхание» включает в себя внешнее дыхание (обмен воздуха между внешней средой и альвеолами легких), диффузию газов в легких (обмен газов между альвеолярным воздухом и кровью), транспорт газов кровью, диффузию газов в ткани (обмен газов между кровью и тканью), клеточное дыхание (потребление кислорода и выделение углекислого газа клетками организма).

2. Воздухоносные пути ветвятся на несколько уровней, причем проксимальные отделы, включающие рот, нос, гортань, трахею, главные, долевые, сегментарные и дольковые бронхи и конечные бронхиолы, служат для подачи и распределения дыхательного воздуха и называются анатомическим мертвым пространством.

3. Семь последних уровней разветвления бронхиального дерева, заканчивающихся дыхательными бронхиолами и отходящими от них радиально альвеолярными ходами, которые переходят в слепые альвеолярные мешочки, несут альвеолы и служат для газообмена, образуя единую альвеолярную зону.

4. Ветви легочной артерии многократно разветвляются, следуя разветвлениям воздухоносных дыхательных путей, их капилляры оплетают альвеолы и образуют большую поверхность обмена для альвеолярного газа.

5. Газы альвеолярного пространства от крови легочных капилляров отделяет тонкий слой ткани, который называется альвеолярно-капиллярным барьером.

Вопросы для повторения

1. Перечислите анатомические особенности легких и расскажите о связи этих особенностей с их функцией.

2. Охарактеризуйте структуру и перечислите функции альвеолярно-капиллярного барьера.

3. Какова роль анатомического мертвого пространства в процессе внешнего дыхания?

4. Перечислите защитные механизмы системы внешнего дыхания.

64 ГЛАВА ФИЗИКА ГАЗА

В то время как в альвеолах кислород, углекислый газ и все другие компоненты воздуха существуют в газообразной фазе, в жидкостях организма они могут растворяться. (О химическом соединении газов дыхательного воздуха в крови будет рассказано в гл. 69.) Так как все физиологически значимые газы, за исключением водяного пара, рассматриваются как идеальные, большинство количественных зависимостей для фазы газа можно вывести из закона для идеального газа. К жидкой фазе, напротив, применим закон Генри. Важной величиной, особенно для описания переходов между газообразной и жидкой фазами, является парциальное давление одного компонента.

64.1. ДАВЛЕНИЕ, ОБЪЕМ И ТЕМПЕРАТУРА ГАЗА

Большинство расчетов основывается на **уравнении для идеального газа**. Давление (P), объем (V) и температура (T) определенного количества газа (M) связаны друг с другом:

$$PV = MRT. \qquad (64.1)$$

При этом абсолютная температура рассматривается в градусах Кельвина и равна + 273 °C. В Европе обязательны единицы измерения в системе СИ. В этой системе P измеряется в килопаскалях, V — в литрах, M — в молях.

Универсальная газовая постоянная R для всех идеальных газов одинакова (8,31 л · кПа) (моль · К)$^{-1}$. Уравнение для идеального газа применимо как к чистым газам, так и к смеси идеальных газов. **Молярный объем** это объем, который принимает 1 моль идеального газа в **нормальных физических условиях** (P_0 = 101 кПа = = 760 мм рт. ст., T_0 = 0 °C = 273 K):

$$\frac{V}{M} = R\frac{T_0}{P_0}. \qquad (64.2)$$

В большинстве условий все физиологически значимые газы ведут себя как идеальные; отклонение CO_2 от понятия «идеальный газ» (молярный объем 22,3 л · моль$^{-1}$) количественно незначительно. Единственное достойное внимания исключение представляет водяной пар.

64.2. ВОДЯНОЙ ПАР

Водяной пар   это газообразная невидимая вода в газовой фазе. (Видимая вода — «пар» — является суспензией жидкой воды в воздухе.) Верхнее пограничное значение его парциального давления (см. ниже), а именно, **давление насыщения**, зависит от температуры. При нем водяной пар находится в равновесии с жидкой водой. Газ в дыхательных путях легкого, особенно в альвеолах, имеет температуру тела и насыщен водяным паром. **Парциальное давление H_2O** в альвеолах равно давлению насыщения при 37 °C, при котором значение P_{H_2O} = 6,3 кПа (47 мм рт. ст.).

64.3. ДАВЛЕНИЕ И ПАРЦИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Парциальное давление газа вида X в смеси газов — давление, осуществляемое молекулами газа X, т. е. которое остается в наличии при удалении всех других газовых компонентов. По закону Дальтона сумма парциальных давлений всех компонентов смеси газов (также H_2O) дает общее давление:

$$P = P_1 + P_2 + \cdots + P_n + P_{H_2O}. \qquad (64.3)$$

Закон для идеального газа действителен для смеси газов (см. уравнение 64.1), заключенных в объеме V, и ее каждого компонента:

$$P_X V = M_X RT. \qquad (64.4)$$

Причем M_X обозначает количество (число молей) газа вида X. Фракционная часть X в общем количестве газовых молекул

$$F_X = M_X / M \qquad (64.5)$$

называется **фракцией** или (что менее корректно) **фракционной концентрацией** X (безразмерная величина). Для очень низких концентраций помимо системы СИ применяют еще также другие единицы — ppm (частей в миллионе) и ppb (частей в миллиарде), при этом 1 ppm соответствует 1 фракции в 10^{-6}, а 1 ppb   в 10^{-9}.

Для P_{H_2O} уравнение для идеального газа не действительно, но если речь идет о влажной смеси газа, то P_{H_2O} прежде всего должно быть математически устранено, что удается, с учетом уравнения 64.3 путем простого вычитания:

$$(P - P_{H_2O})V = MRT. \qquad (64.6)$$

В этом уравнении $(P - P_{H_2O})$ представляет собой общее давление **сухой смеси газов** (смесь идеальных газовых компонентов), а M количество сухого газа. Из уравнений 64.4 – 64.6 вытекает важное отношение между фракцией и парциальным давлением компонента газа:

$$P_X = F_X(P - P_{H_2O}), \qquad (64.7)$$

причем P_{H_2O} при заданной температуре независимо от общего давления имеет постоянное значение, которое при 37 °С достигает 6,3 кПа (см. выше).

Значения для парциального давления дыхательных газов O_2 и CO_2 в альвеолярном воздухе представлены в табл. 68.1 и в крови в табл. 72.1.

64.4. ОБЪЕМЫ

Согласно уравнению идеального газа (см. уравнение 64.1) объем газа (или газовой смеси) колеблется с изменением P и T. Повышение давления понижает, а повышение температуры повышает объем газа. Кроме того, на него влияет количество водяного пара, или P_{H_2O}. В связи с этим важны условия (P, T, P_{H_2O}), при которых определенный объем газа был измерен и которые необходимо оговаривать. Пересчет одних **измерительных условий** на другие вытекает из уравнения идеального газа для сухого газа (см. уравнение 64.6):

$$V = \frac{MRT}{P - P_{H_2O}}. \qquad (64.8)$$

В зависимости от целей исследования дыхательные объемы можно представить в трех наиболее употребляемых системах измерительных условий.

1. **BTPS** (body temperature pressure saturated — условия организма): T = 37 °С = 310 К; $P = P_B$ (давление окружающего воздуха); P_{H_2O} = 6,3 кПа.

2. **ATPS** (ambient temperature pressure saturated — спирометрические условия, т. е. условия при температуре и давлении окружающей среды, полном насыщении газа водяными парами): $T = T_S$ (спирометрическая температура); $P = P_B$; P_{H_2O} равно давлению насыщения воды при T_S. Иначе говоря, это лабораторные условия без внесения каких либо поправок.

3. **STPD** (standard temperature pressure dry — стандартные условия): T = 0 °С = 273 К; P = 101 кПа (760 мм рт. ст.): P_{H_2O} = 0 кПа (сухой газ без водяного пара).

Если подставить эти значения для T, P и P_{H_2O} в уравнение 64.8, то получим следующие перерасчеты между объемами газов:

$$\frac{V_{BTPS}}{V_{ATPS}} = \frac{310}{T_S}\frac{P_B - P_{H_2O}}{P_B - 6.3} \approx 1{,}10; \qquad (64.9)$$

$$\frac{V_{STPD}}{V_{ATPS}} = \frac{273}{T_S}\frac{P_B - P_{H_2O}}{101} \approx 0{,}89; \qquad (64.10)$$

$$\frac{V_{BTPS}}{V_{STPD}} = \frac{310}{273}\frac{101}{P_B - 6{,}3} = \frac{115}{P_B - 6{,}3} \approx 1{,}17. \qquad (64.11)$$

Числовое значение 115 получается при измерении P_B в кПа. Приблизительные числовые значения действительны для среднего давления воздуха (100 кПа = = 747 мм рт. ст.) и средней комнатной температуре (20 °С; P_{H_2O} = 2,3 кПа).

Необходимо отметить, что в качестве контрольных величин V_{BTPS} приблизительно на 10 % выше, а V_{STPD} — на 10 % ниже, чем спирометрический замеренный объем V_{ATPS}.

64.5. ГАЗЫ В ЖИДКОСТЯХ

Если газ, например в легком, вступает в контакт с жидкостью, то его молекулы растворяются в ней (физическое растворение). В равновесии количество молекул газа X, растворенных в определенном объеме жидкости, т. е. концентрация (C_X), зависит от парциального давления P_X (закон Генри):

$$C_X = \alpha_X P_X, \qquad (64.12)$$

где коэффициент растворимости α_X зависит от вида молекулы X, жидкости и температуры. Парциальное давление P_X газа в жидкости в соответствии с определением равно парциальному давлению газа X, если они находятся в равновесии друг с другом. При 37 °С в плазме крови α_{O_2} = 0,211 мл$_{STPD}$ · л$^{-1}$ · кПа$^{-1}$, а α_{CO_2} = = 5,06 мл$_{STPD}$ · л$^{-1}$ · кПа$^{-1}$. При выражении в миллимолях (см. уравнение 64.2) α_{O_2} = 0,00943 ммоль · л$^{-1}$ × × кПа$^{-1}$, а α_{CO_2} = 0,226 ммоль · л$^{-1}$ · кПа$^{-1}$. Таким образом, растворимость для CO_2 более чем в 20 раз выше, чем для O_2.

64.6. МАССА (КОЛИЧЕСТВО) ГАЗА

Количество газа представляет собой произведение концентрации C_X и объема V. Для **жидкой фазы** на основе уравнения 46.12 получаем

$$M_X = \alpha_X V P_X, \qquad (64.13)$$

причем M_X представляет собой количество только физически растворенных, но не химически связанных молекул.

В **газообразной фазе** количество газа приводится обычно как объем (V_X) газа (например, 1 л O_2):

$$V_X = F_X V. \qquad (64.14)$$

причем по договоренности V_X по условиям STPD пересчитывается (например, л$_{STPD}$). Обычно V выражается в BTPS (см. уравнение 64.11), и вместо функции F_X газа применяется его парциальное давление P_X (см. уравнение 64.7). Тогда получается

$$V_X = \frac{1}{115} P_X V. \qquad (64.15)$$

В этом случае P_X выражается в кПа.

64.7. АТМОСФЕРНЫЙ ВОЗДУХ

Сухой атмосферный воздух содержит 78,1 % N_2, 20,9 % O_2, 0,9 % Ar, 0,03 % CO_2 и следы других благородных газов. При клинических исследованиях содер-

жанием CO_2 в воздухе можно пренебречь. Ar с N_2 и другими химически инертными благородными газами суммарно обобщаются как «азот». Поэтому в литературе для атмосферного воздуха обычно указывается следующий состав:

20,9 % кислорода: $F_{O_2} = 0,209$;

0,0 % углекислого газа: $F_{CO_2} = 0.000$;

79,1 % азота: $F_{N_2} = 0,791$.

Это сочетание не зависит от высоты над уровнем моря. Используя уравнение 64.7, можно рассчитать, что при температуре тела увлажненный воздух при типичном барометрическом давлении 100 кПа обладает следующим парциальным давлением (кПа): $P_{O_2} = 19,6$; $P_{CO_2} = 0$; $P_{N_2} = 74,1$; $P_{H_2O} = 6,3$.

Согласно уравнению 64.15 в 1 л свежего воздуха при измерительных условиях BTPS содержатся 0,17 $л_{STPD}$ O_2, что означает то количество O_2, которое вдыхается легкими. Атмосферное давление зависит, наряду с обусловленными атмосферными колебаниями, и от высоты h над уровнем моря:

$$P_B(h) = P_B(0)e^{-0,127h}. \qquad (64.16)$$

В этой **барометрической формуле высоты** $P_B(h)$ и $P_B(0)$ представляют собой давление воздуха на высоте (h, км) и уровне моря ($h = 0$). На каждые 5,5 км подъема давление воздуха делится соответственно пополам.

Резюме

1. В альвеолах кислород, углекислый газ и все другие компоненты воздуха существуют в газообразной фазе, а в жидкой среде организма — в растворенной.

2. Поскольку в большинстве условий все физиологически значимые газы ведут себя как идеальные, количественные зависимости для фазы газа можно вывести из закона для идеального газа, когда давление (P), объем (V) и температура (T) определенного количества газа (M) связаны друг с другом соотношением $PV = MRT$.

3. Парциальное давление газа вида X в смеси газов является тем давлением, которое осуществляют молекулы этого газа, т. е. которое остается при удалении всех других газовых компонентов.

4. Если газ вступает в контакт с жидкостью, то его молекулы растворяются в ней (физическое растворение). В равновесии количество молекул газа X, растворенных в определенном объеме жидкости, т. е. концентрация C_X, зависит от парциального давления P_X (закон Генри).

Вопросы для повторения

1. Как уравнение для идеального газа связывает давление, объем и температуру такого газа?
2. Что такое водяной пар?
3. Дайте определение понятиям «давление» и «парциальное давление».
4. Что подразумевается под понятием «измерительные условия»? Как можно представить дыхательные объемы в трех наиболее употребляемых системах измерительных условий?
5. Сформулируйте закон Генри.
6. Что представляет собой масса газа?
7. Из чего состоит атмосферный воздух?

65 ГЛАВА ОБЪЕМЫ ЛЕГКИХ И ОБЪЕМЫ ДЫХАНИЯ

С каждым вдохом объем легкого увеличивается на величину дыхательного объема, а с каждым выдохом уменьшается на нее же. Дополнительно могут привлекаться резервные объемы вдоха и выдоха (например, при физической работе). Жизненной емкостью легкого называется максимально возможный дыхательный объем. Вдыхаемый и выдыхаемый объемы воздуха (изменения объема легкого) могут быть измерены с помощью спирометра. Однако, чтобы измерить остающийся в легком при максимальном выдохе остаточный объем, требуется специальный метод, например, разведения чужеродного газа.

Объем легкого — это объем газа, который находится в нем, а **дыхательный объем** — вдыхаемый или выдыхаемый объем газа. В конце нормального выдоха в легком остается около 3 л газа. Этот воздух служит газоным амортизатором, ограничивает цикличные дыхательные колебания концентраций дыхательного газа в альвеолах и представляет собой кислородный резерв для особых условий, таких как разговор, пение, задержка дыхания. Даже после максимального выдоха в легком остается газ. Итак, дыхательные мышцы обеспечивают наличие мобилизуемого и немобилизуемого легочных объемов. Обе составные части измеряются разными методами.

65.1. МОБИЛИЗУЕМЫЙ ОБЪЕМ ЛЕГКОГО ИЗМЕРЯЮТ С ПОМОЩЬЮ СПИРОМЕТРА

Спирометр представляет собой прибор с ограниченным газовым пространством, из которого можно вдыхать и в который можно выдыхать газ (рис. 65.1). Если связать дыхательные пути испытуемого со спирометром, то изменения дыхательного объема за промежуток времени можно записать в виде **спирограммы** (см. рис. 65.1). На ее основе можно изучать следующие объемы дыхания (см. также рис. 65.3).

1. **Дыхательный объем** V_T, равный вдыхаемому и выдыхаемому объему (индекс «*T*» от английского слова *tidal*); в России также принята аббревиатура «ДО».

2. **Резервный объем выдоха** (*ERV*, экспираторный резервный объем), представляющий собой объем воздуха, который после нормального выдоха (в состоянии спокойного дыхания) еще можно выдохнуть; в России также обозначается как $РО_{выд}$.

3. **Резервный объем вдоха** (*IRV*, инспираторный резервный объем), т.е. объем воздуха, который после нормального вдоха еще можно дополнительно вдохнуть; в России его обозначают как $РО_{вд}$.

4. **Жизненная емкость легких** (*VC*), представляющая собой максимальный объем дыхания и равная $IRV + V_T + ERV$; в России ее также обозначают как ЖЕЛ.

65.2. НЕМОБИЛИЗУЕМЫЙ ОБЪЕМ ЛЕГКОГО РАВЕН ОСТАТОЧНОМУ ОБЪЕМУ

После максимального выдоха в легком остается еще около 1,5 л газа. Этот **остаточный объем (*RV*)** не может выдыхаться и также не может быть измерен

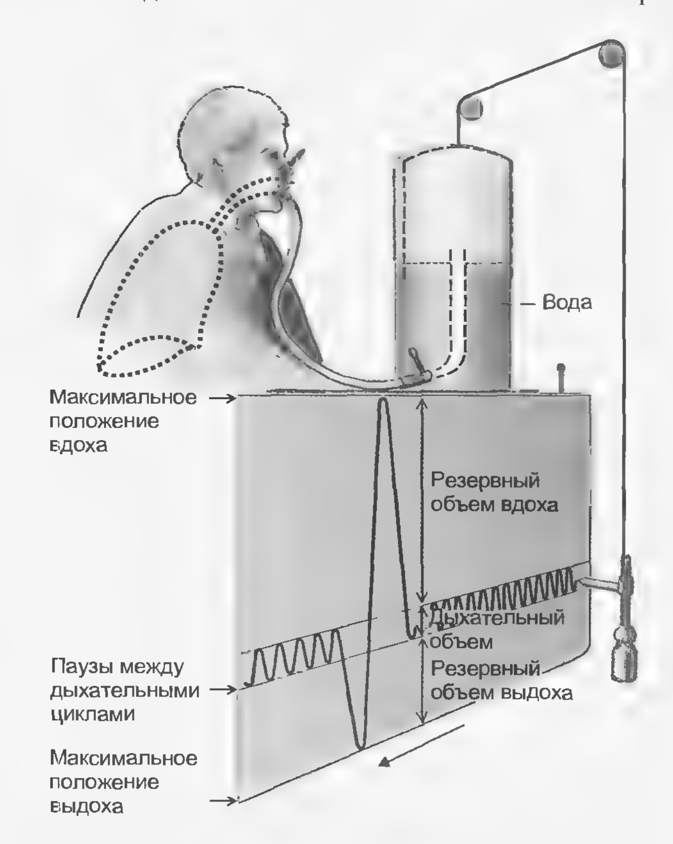


Рис. 65.1. Спирометр и спирограмма. Испытуемый вдыхает и выдыхает через шланг из закрытого пространства, причем свободно подвешенный колокол, который для герметизации погружается в воду, движется из воды вверх и вниз. Нос испытуемого закрыт носовой клеммой. Посредством вращающихся роликов колокол связан с записывающим рычагом, чье фиксированное отклонение регистрирует изменение объема дыхания во времени. Вся аппаратура называется спирометром. Если испытуемый вдыхает максимально, то колокол опускается и пишущий рычаг поднимается на высоту, которая обозначает максимальное положение вдоха. При максимальном выдохе колокол поднимается и пишущий рычаг опускается до максимального положения выдоха. Амплитуда при нормальном дыхании обозначает объем вдоха. Нормальная экспирация следует до паузы между дыхательными циклами

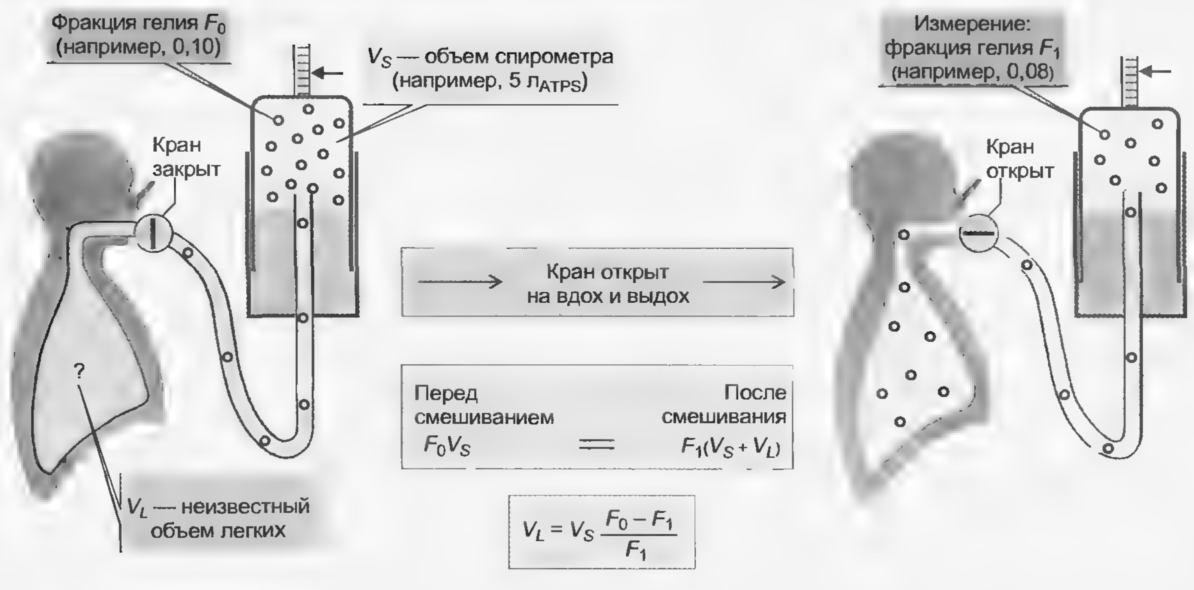


Рис. 65.2. Метод разведения чужеродного газа для определения легочного объема (V_L). Испытуемый связан со спирометром, в газовом пространстве которого (объем V_S) находится плохо растворяющийся инертный газ (например, гелий) с известной фракцией (F_0). После открытия связывающего крана испытуемый смешивает несколькими глубокими вдохами свой легочный воздух с газом спирометра, так что фракция инертного газа после смешивания в легких и спирометре становится одинаково большой (F_1). Так как плохо растворяющийся в крови инертный газ не улетучивается, его количество остается одинаковым до и после смешивания: $F_0F_S = F_1(V_S + V_L)$. Если F_0 и V_S известны и F_1 измеряется, то неизвестный объем легких V_L может быть рассчитан. Если испытуемый открыл кран спирометра после максимального выдоха и начал дышать смесью из него, то рассчитанная в этих условиях V_L будет равным остаточному объему; если испытуемый начинает дышать из положения дыхания покоя, то V_L будет равен функциональной остаточной емкости (*FRC*; см. рис. 65.3)

при помощи спирометрии. Но его можно определить, например, **методом разведения чужеродного газа** (рис. 65.2), при котором известное количество плохо растворимого инертного газа, например гелия, смешивается с газом в легких. На основании концентраций газов после перемешивания остаточный объем может быть просто рассчитан (см. рис. 65.2).

С учетом остаточного объема список объемов дыхания можно продолжить в виде следующих объемов легких (рис. 65.3):

функциональная остаточная емкость (*FRC* = *RV* + + *ERV*). Она равна легочному объему в состоянии покоя дыхания, когда дыхательные мышцы расслаблены; в России ее обозначают как ФОЕ;

общая емкость легких (*TLC*), представляющая собой максимальный легочный объем (*RV* + *VC*); в России также принята аббревиатура «ОЕЛ».

Все легочные и дыхательные объемы даны при измерительных условиях, равных условиям организма (BTPS).

В клинике применяют также и другие методы для измерения этих величин, например, пневмотахографию и общую плетизмографию. При пневмотахографии измеряется объемная скорость потока воздуха. Когда воздух проходит через трубку, введенную в рот, между ее началом и концом создается разность давлений, которую регистрируют при помощи двух манометров. Эта разность давлений прямо пропорциональна **объемной скорости потока воздуха (объемной скорости вентиляции — d*V*/d*t*)**. Интегрируя пневмотахограмму, можно получить объем *V*.

При **общей плетизмографии** пользуются законом для идеального газа и определяют дыхательные объемы на основании давлений, измеренных в герметической камере, в которой находится испытуемый. При дыхательных движениях давление в легких меняется и соответственно пропорционально меняется давление в плетизмографической камере.

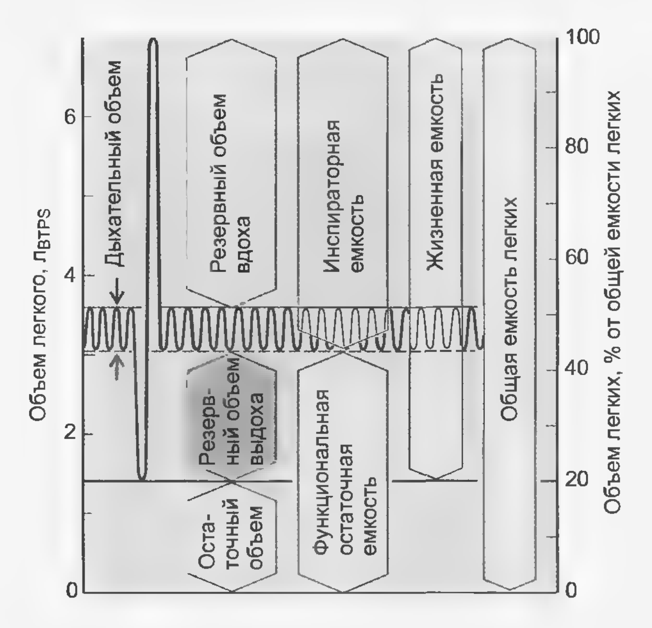


Рис. 65.3. Легочные объемы. Из спирометрических измерений (см. рис. 65.1) и измерения остаточного объема (см. рис. 65.2) получаются легочные объемы. Левая ордината: абсолютное значение для здорового легкого молодого мужчины; правая ордината: объемы легкого в процентах общей емкости легкого (см. также табл. 65.1)

Таблица 65.1

Нормальные значения параметров, характеризующих механику дыхательной системы, для мужчин и женщин в возрасте 25 лет при росте 1,80 м. Все данные объемы даны в системе BTPS. Значения compliance относятся к области положения покоя дыхания. Некоторые приведенные величины будут обсуждаться дальше

Параметр	Символ	Нормальное значение, %	Нормальное значение, %		Единицы
			мужчины	женщины	
Общая (тотальная) емкость легкого (или тотальная емкость)	*TLC*		7,0	6,2	л
Жизненная емкость	*VC*	80 от *TLC*	5,6	5,0	л
Форсированная жизненная емкость	*FVC*	80 от *TLC*	5,6	5,0	л
Остаточный объем	*RV*	20 от *TLC*	1,4	1,2	л
Функциональная остаточная емкость	*FRC*	45 от *TLC*	3,2	2,8	л
Односекундная емкость	FEV_1	80 от *FVC*	4,5	4,0	л
Максимальные экспираторные силы дыхательного потока	$\dot{V}E_{max}$		10		$л \cdot с^{-1}$
Значение дыхательной границы (при частоте 30 $мин^{-1}$)			110	100	$л \cdot мин^{-1}$
Compliance дыхательного аппарата (легкие + грудная клетка)	C_{L+Th}		1,3		$л \cdot кПа^{-1}$
Compliance грудной клетки	C_{Th}		2,6		$л \cdot кПа^{-1}$
Compliance легких	C_L		2,6		$л \cdot кПа^{-1}$
Сопротивление дыхательного пути	R_L		0,13		$кПа \cdot л^{-1} \cdot с$

65.3. ВЕЛИЧИНЫ ИЗМЕРЕНИЯ

Хотя остаточный объем, жизненная и общая емкости легких зависят от веса тела, пола, возраста и физического состояния, та часть, которую составляют *RV* и *VC* в объеме *TLC*, не зависит от роста и пола. Эти значения приведены в процентах на рис. 65.3 и в табл. 65.1.

Изменения *RV*, *VC* и *TLC* с возрастом представлены на рис. 65.4. У взрослых людей *RV* увеличивается за счет *VC*. Это ведет к потере эластичности грудной клетки (уменьшение *VC*) и атрофии легочной ткани со снижением эластичной ретракции — эластической тяги легкого (увеличение *RV*). Контрольные значения легочных объемов и их зависимость от возраста, пола и других показателей широко применяются при клинических диагностических исследованиях.

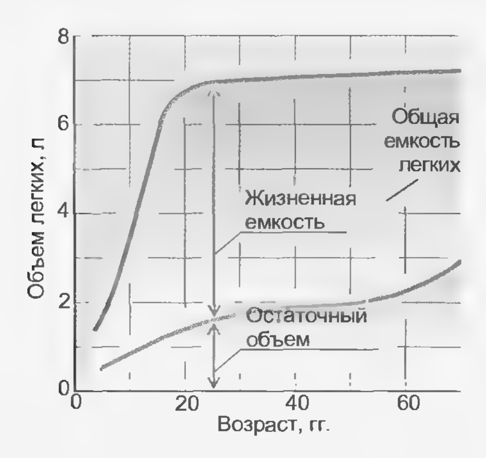


Рис. 65.4. Остаточный объем и жизненная емкость изменяются с возрастом. С увеличением возраста человека жизненная емкость легких уменьшается, а остаточный объем увеличивается. Общая емкость легких остается у взрослого человека постоянной. Характер кривой одинаков для мужчин и женщин; абсолютные значения ординаты даны для мужчин, чей рост достигает приблизительно 1,80 м (см. табл. 65.1)

Резюме

1. Объем легкого — объем газа, который находится в нем.
2. Дыхательным объемом называют вдыхаемый или выдыхаемый объем газа.
3. Резервным объемом выдоха называют объем воздуха, который после нормального выдоха (в состоянии спокойного дыхания) еще можно выдохнуть.
4. Резервным объемом вдоха называют объем воздуха, который после нормального вдоха еще можно дополнительно вдохнуть.
5. Жизненной емкостью легких называют максимальный объем дыхания, который равен сумме дыхательного объема и резервных объемов выдоха и вдоха.

Вопросы для повторения

1. Что такое мобилизуемый объем легкого?
2. Как измеряется мобилизируемый объем легкого и какие объемы дыхания под ним подразумеваются? Охарактеризуйте каждый из этих объемов дыхания.
3. Что такое немобилизуемый объем легкого и чему он равен?
4. Как можно определить величину немобилизуемого объема легкого?
5. Что такое пневмотахография и общая плетизмография?



МЕХАНИКА ДЫХАНИЯ

ГЛАВА

Активность дыхательных мышц, обеспечивающих дыхание, ведет к ритмическим изменениям объема легкого. Глубина дыхания определяется не только силой мышечного сокращения, но и эластичностью легких и окружающей их грудной клеткой, которая состоит из костей, мышц и связок.

66.1. ЭЛАСТИЧНОСТЬ И РАСТЯЖИМОСТЬ АППАРАТА ДЫХАНИЯ

Дыхательный аппарат состоит из двух находящихся друг в друге полых образований — легких и грудной полости. Пассивное эластичное поведение этих образований определяется путем анализа кривых растяжения покоя, которые описывают зависимость объема V от эластично-растягивающего давления (трансмуральная разность давления, P_{tm}). Крутизна наклона этих кривых ($\Delta V/\Delta P_{tm}$), названная compliance, является характеристикой эластичности всей системы. При положении дыхания покоя дыхательный аппарат самый растяжимый. Это значит, что Compliance наиболее выражена. Плевральное давление при спокойном дыхании отрицательно (ниже, чем окружающее давление) и станет положительным только при экспираторном напряжении при закрытой голосовой щели (тест Вальсальвы (Valcalva)) или при выдохе против повышенного сопротивления дыханию.

66.1.1. Объем заполнения воздушного баллона

Эластичность стенок баллона и трансмуральная разность давления определяют объем его заполнения. Если воздушный баллон, например воздушный шарик, постепенно заполняется воздухом, то внутри развивается давление (P_{in}), которое выше, чем внешнее (P_{out}) (рис. 66.1, слева). Этот воздушный баллон можно также наполнить воздухом, предварительно поместив его в сосуд, где создается низкое давление газа (см. рис. 66.1). В обоих случаях состояние растяжения баллона зависит только от разности давления на его стенках, т.е. трансмуральной разности давления P_{tm}:

$$P_{tm} = P_{in} - P_{out}. \quad (66.1)$$

Если при каждом этапе надувания баллона регистрируют P_{tm} и V, то получают кривую зависимости давления от объема (кривая «давление- -объем»), или **кривую растяжения** (см. рис. 66.1). Ее изгиб (кривизна) показывает, что прирост трансмуральной разности давления ΔP_{tm}, который необходим для растяжения (ΔV), становится все больше с увеличивающимся заполнением воздухом. Отношение обозначается термином **compliance**. (В принципе, этот термин подразумевает эластические характеристики всей ткани.)

$$C = \Delta V/\Delta P_{tm}. \quad (66.2)$$

Обратная величина $1/C$ называется **elastance**, что подразумевает не просто эластичность, а способность к полностью обратимой растяжимости, т.е. способность ткани легких возвращаться после растяжения в исходное состояние (т.е. к первоначальному объему). Итак, с увеличивающимся растяжением уменьшается **compliance**, а **elastance** увеличивается.

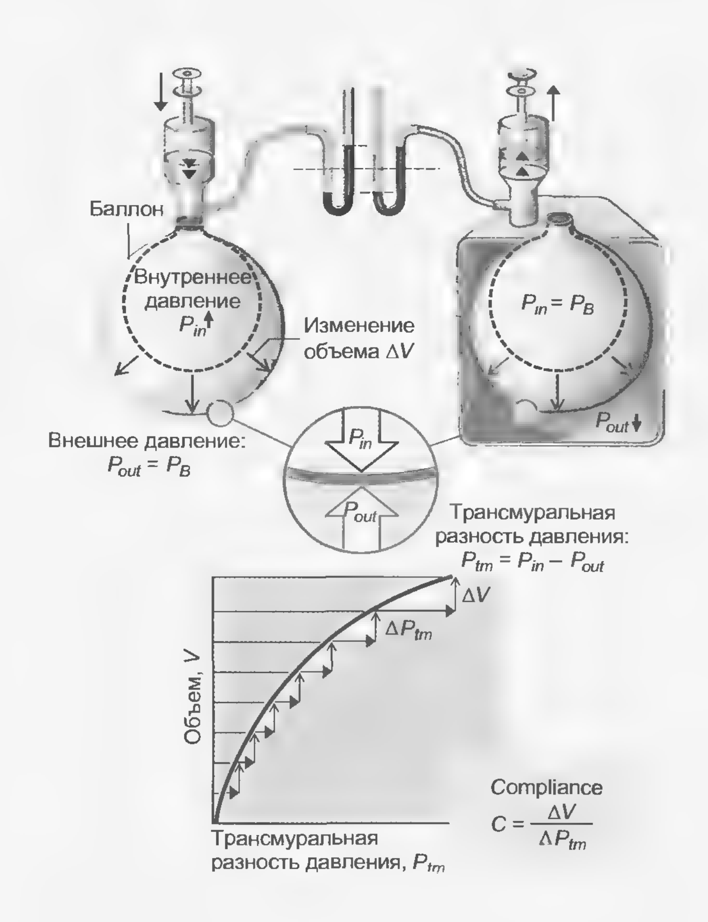


Рис. 66.1. Трансмуральная разность давления P_{tm}. Слева наверху внутреннее давление (P_{in}) повышается, в то время как внешнее давление (P_{out}) остается атмосферным (P_B). Справа наверху P_{out} понижается, а P_{in} остается атмосферным. В обоих случаях баллон расширяется, потому что трансмуральная разность давления ($P_{tm} = P_{in} - P_{out}$) увеличивается. Кривая растяжения показывает, что с увеличением объема (V) повышение трансмуральной разности давления (ΔP_{tm}), необходимое для расширения (ΔV), станет больше. Отношение $\Delta V/\Delta P_{tm}$, т.е. растяжимость, или compliance, уменьшается с увеличивающимся объемом

66.1.2. Трансмуральная разность давления в дыхательном аппарате

Дыхательный аппарат упрощенно можно себе представить в виде заключенных друг в друге полых эластичных образований — легкие в полости грудной клетки. Под грудной клеткой подразумевают в данном случае все ткани, окружающие легкие, включая ребра, межреберные мышцы и диафрагму. Эластичные свойства легкого и грудной клетки различны, однако их можно определить с помощью трансмуральной разности давления.

Внутреннее давление в легких, т.е. в альвеолах, называется **интрапульмональным**, или **альвеолярным** (P_A). Давление на поверхности легкого и на внутренней поверхности грудной клетки, т.е. в плевральной щели, называется внутриплевральным, или **плевральным** (P_{pl}). На внешнюю поверхность грудной клетки оказывает влияние барометрическое давление (P_B), с которым в механике дыхания соотносятся все давления. В этом случае атмосферным давлением будет являться давление, принятое за ноль. Отрицательное давление называется субатмосферным. Благодаря этим давлениям получается искомая трансмуральная разность давления (внутреннее давление — внешнее давление):

легкое: $P_A - P_{pl}$ — это **трансмуральная разность давления**;

грудная клетка: P_{pl} — это **трансторакальная разность давления**;

аппарат дыхания: P_A — это **«трансдыхательный аппарат» — разность давления**, т.е. разность давления между внутренней средой легкого и внешней поверхностью грудной клетки.

Альвеолярное давление P_A можно измерить при открытой голосовой щели как давление во рту при условии, что нет движения воздуха и, следовательно, вдоль дыхательных путей давление не падает. Чтобы измерить плевральное давление, в плевральную щель нужно ввести **канюлю** или **пищеводный зонд**. При прямой грудной клетке давление, замеренное в нижней трети пищевода введенным туда зондом, равно плевральному.

66.1.3. Пассивные взаимоотношения давления и объема в дыхательном аппарате

Растяжимость легкого определяется его пассивными структурными элементами, т.е. может изменяться неактивно (например, с помощью силы, которую развивают дыхательные мышцы). Но растяжимость мышц грудной клетки изменяется при активации, т.е. как у скелетной мышцы. Растяжимость легкого в этом случае может быть измерена при ненапряженных или напряженных дыхательных мышцах. Измерение пассивной растяжимости грудной клетки требует, однако, чтобы дыхательные мышцы были не напряжены. Как проводят измерения, показывает рис. 66.2. Кривые, описывающие зависимость давления от объема для грудной клетки и легкого, разделены, кроме того, продемонстрировано, как кривая для общего дыхательного аппарата получается из данной трансмуральной разности давления. Эти кривые регистрируются при ненапряженной дыхательной мускулатуре и отсюда обозначаются как **кривые растяжения покоя**. (В то время как добавление слова «покой» для полученной таким образом кривой растяжения покоя грудной клетки указывает на ненапряженную дыхательную мускулатуру, это добавление не влияет на легкое, так как его эластичные свойства независимы от состояния напряжения дыхательных мышц.)

При **положении покоя дыхания** P_A, представляющее собой трансмуральную разность давления дыхательного аппарата, равняется нулю. Дыхательный аппарат находится в равновесии. При этом P_{pl} **негативно** (около –0,5 кПа). Трансмуральная разность давления легкого $P_A - P_{pl}$ положительна (+0,5 кПа). Итак, легкое растянуто и стремится сжаться, в то время как грудная клетка сжата и стремится расшириться. Эластическая тяга (ретракционная сила) легкого и возвратная сила грудной клетки в положении покоя дыхания похожи на весы, их соотношение таково, что плевральное давление является негативным. Эти силы не влияют на легкие и грудную клетку потому, что в плевральной щели находится жидкость. Ее количество как раз достаточно, чтобы листки плевры скользили относительно друг друга без трения. Так как жидкость не растяжима, они (а в сущности, легкое и грудная клетка) сцепляются также прочно, как два влажных стекла, которые легко передвигаются относительно друг друга, но с большим трудом могут быть разделены.

Это сцепление ликвидируется, если в плевральную щель поступает воздух (например, при ранении стенки легкого или грудной клетки). Возникает **пневмоторакс**, при котором легкое спадает до минимального объема, а грудная клетка расширяется, принимая положение покоя. (Трансмуральная разность давления теперь равняется нулю; перпендикулярная штриховая стрелка на рис. 66.2.)

Кривая растяжения покоя общего дыхательного аппарата в положении покоя дыхания становится более плоской как в верхней, так и в нижней части. Она имеет S-образную форму (см. рис. 66.2, фиолетовая кривая). Так как при нормальном дыхании **положение покоя дыхания** достигается в конце выдоха, т.е. если объем легкого равняется функциональной остаточной емкости (*FRC*). Это означает, что дыхательный аппарат при функциональной остаточной емкости наиболее растянут. Ниже *FRC* увеличивается сила возврата сжатой грудной клетки, выше *FRC* и положения равновесия грудной клетки с увеличивающимся растяжением как легкие, так и грудная клетка растягиваются, следовательно, compliance уменьшается.

66.1.4. Compliance дыхательного аппарата

Compliance легкого, C_L, грудной клетки, C_{Th} (от thorax - грудная клетка), и дыхательного аппарата, C_{L+Th}, могут быть определены как характеристики

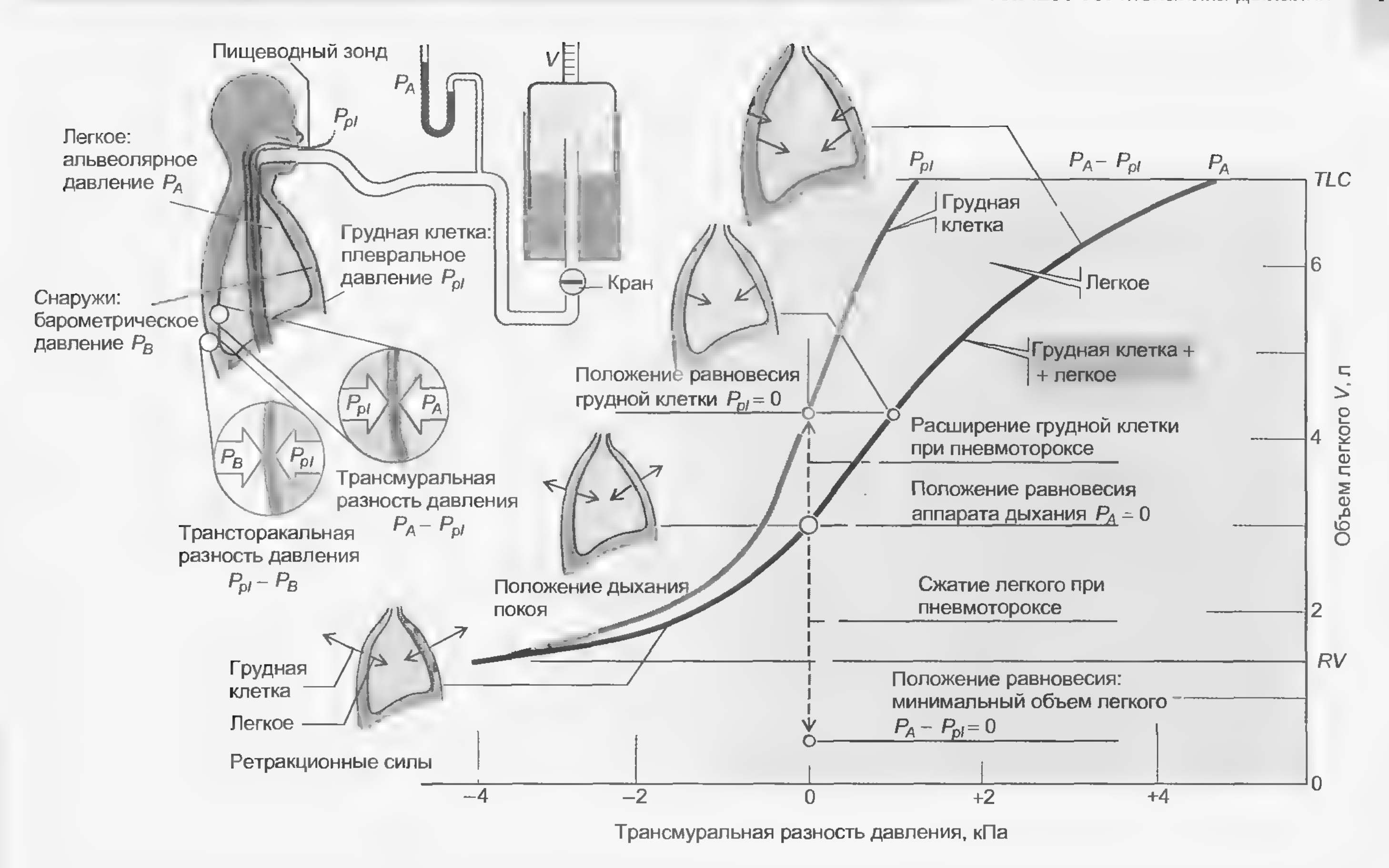


Рис. 66.2. Кривые пассивного изменения давления от объема легкого, грудной клетки и дыхательного аппарата (кривые «давление—объем»). Испытуемый вдыхает определенный объем, закрывает кран на спирометре и потом расслабляет дыхательные мышцы. Так как он оставляет открытой свою голосовую щель, то альвеолярное давление (P_A) может быть измерено на связывающей трубке со спирометром. Плевральное давление (P_{pl}) рассчитывается при помощи пищеводного зонда. Из значений обоих давлений рассчитывают трансмуральные разности давления легкого ($P_A - P_{pl}$), грудной клетки (P_{pl}) и общего дыхательного аппарата (P_A). Измерение может быть повторено после вдоха и выдоха разных объемов. Спирометр служит при этом исключительно для определения этих вдыхаемых и выдыхаемых объемов. Если на графике наносят значения легочного объема (ордината) против значений соответствующей трансмуральной разности давления (абсцисса), то получают три кривых растяжения покоя для грудной клетки (светло-коричневая кривая), легкого (желтая кривая) их обоих (дыхательный аппарат; фиолетовая кривая). Положение равновесия легкого находится там, где его трансмуральная разность давления ($P_A - P_{pl}$) равна нулю. Соответственно положение равновесия грудной клетки будет при $P_{pl} = 0$. Введенные в действие графические изображения схематично показывают величину и направление ретракционных сил легких (красная стрелка) и грудной клетки (черная стрелка)

(крутизна) соответствующей кривой растяжения покоя (см. уравнение 66.2):

$$C_L = \frac{\Delta V}{\Delta(P_A - P_{pl})};$$

$$C_{Th} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{pl}};$$

$$C_{L+Th} = \frac{\Delta V}{\Delta P_A}. \qquad (66.3)$$

Отсюда получается, что величины **elastance** ($1/C$) легкого и грудной клетки суммируются с общей величиной **elastance** дыхательного аппарата:

$$\frac{1}{C_{L+Th}} = \frac{1}{C_L} + \frac{1}{C_{Th}}. \qquad (66.4)$$

В положении покоя дыхания C_L и C_{Th} имеют приблизительно одинаковое значение, равное 2,61 кПа [1], а C_{L+Th} наполовину меньше (см. табл. 65.1).

66.1.5. Кривая растяжения легкого: плевральное давление при задержке дыхания

При помощи аппаратуры, показанной на рис. 66.2, измеряются эластичные свойства легкого и грудной клетки, что позволяет исследовать отношение «давление — объем» при задержке дыхания. Если мы вдыхаем определенный объем воздуха (измеренный спирометром) и задерживаем дыхание при открытой голосовой щели (заставляем дыхательные мышцы напрягаться), то альвеолярное давление равно атмосферному, принятому за ноль (рис. 66.3). Как показано выше, кривая растяжения легкого в этом случае такая же, как и при расслабленной дыхательной мускулатуре,

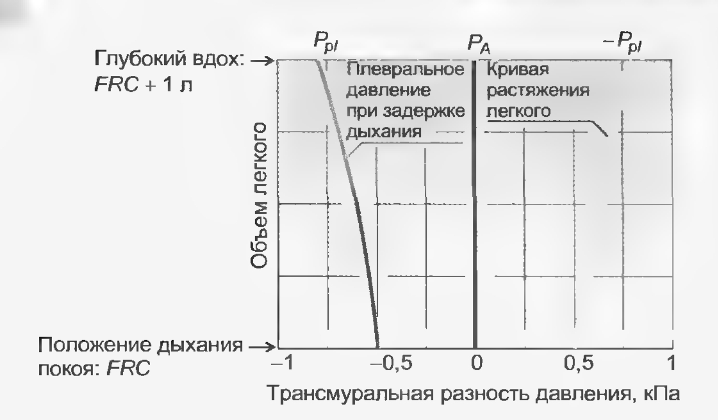


Рис. 66.3. Кривая растяжения легкого и плеврального давления при задержке дыхания. Кривые регистрировались одинаковым методом, как на рис. 66.2, но здесь после вдоха из состояния покоя (*FRC*) дыхание задерживалось, т. е. дыхательные мышцы не расслаблялись. На этом рисунке изображена только область от положения дыхания покоя (*FRC*) до вдыхания одного литра (*FRC* + 1 л). Так как голосовая щель открыта, то альвеолярное давление при каждом объеме легкого будет одинаково с атмосферным давлением, $P_A = 0$ (фиолетовая кривая). Так как напряженные дыхательные мышцы не влияют на растяжимость легкого, то кривая растяжения легкого (желтая кривая) такая же, как кривая растяжения покоя ($P_A - P_{pl}$) на рис. 66.2. Но так как здесь $P_A = 0$, эта кривая растяжения легкого соответствует изменению $-P_{pl}$, т. е. отражает негативный характер изменения плеврального давления. Кривая, имеющая характер вертикальной линии, соответствует тогда $+P_{pl}$. Видно, что плевральное давление при *FRC* негативно (приблизительно в –0,5 кПа) и после вдоха принимает еще более негативные значения, что обусловлено более сильным растяжением легкого и увеличением его стремления сжаться

только трансмуральное давление легкого ($P_A - P_{pl}$) равно $-P_{pl}$, так как $P_A = 0$. Но с помощью пищеводного зонда измеряется не $-P_{pl}$, а само P_{pl}. Характер кривой P_{pl} такой же, как и $-P_{pl}$, только она откладывается по оси ординат. Она соответствует кривой растяжения легкого и показывает, какие значения принимает плевральное давление во время задержки дыхания при различных объемах легкого. Уже при положении покоя дыхания P_{pl} негативно, так как легкое стремится сжаться. Его величина будет еще более отрицательной после вдоха, поскольку возникшее растяжение усиливает стремление легкого сжаться. Впрочем, значения, указанные на рис. 66.3, возможно получить также при медленном дыхании, если сила дыхательного потока так мала, что нет большой разницы между давлениями в альвеолярном пространстве и окружающего воздуха. Только при учащенном дыхании значения P_{pl} четко отклоняются от кривой, которая получается при задержке дыхания.

66.2. ФАКТОРЫ ЭЛАСТИЧНОСТИ ЛЕГКОГО

Три фактора определяют эластичность легкого:

эластичные волокна легкого и их геометрическое расположение;

силы поверхностного натяжения в альвеолах и пленка поверхностно-активных соединений, выстилающая альвеолы изнутри;

крепление каждой альвеолы в окружающей легочной ткани.

66.2.1. Эластичные волокна и сила поверхностного натяжения

Не только растяжимость отдельных эластичных волокон, но и их геометрическое расположение определяют эластичность легочной ткани. Это справедливо и для стенок артерий.

Легкое, заполненное жидкостью, намного более растяжимо, чем заполненное воздухом. Эффект основывается на том, что помимо эластичных волокон, которые входят в состав ткани легкого, его растяжимости противодействуют силы поверхностного натяжения пленки жидкости, выстилающей альвеолы изнутри. Эти силы возникают на изогнутых пограничных поверхностях между жидкой и газообразной фазами, т. е. в альвеолах, которые в большей степени представляют изогнутые структуры в легком.

По **закону Лапласа*** в газовом пузыре, окруженном жидкостью, возникает трансмуральная разность давления (P_{tm}), величина которой зависит от радиуса пузыря (r) и поверхностного натяжения жидкости на пограничной поверхности γ:

$$P_{tm} = \frac{2\gamma}{r}. \qquad (66.5)$$

66.2.2. Поверхностное натяжение в альвеолах

Для воды γ равно 0,072 Н · м$^{-1}$. При равновесии для одной альвеолы с радиусом в 48 мкм ($48 \cdot 10^{-6}$ м) трансмуральная разность давления легкого оказалась бы равной $2 \cdot 0{,}072/(48 \cdot 10^{-6}) = 3000$ Па = 3 кПа. Но в положении покоя дыхания трансмуральная разность давления достигает только 0,5 кПа (см. рис. 66.3). Фактически существующее в легком поверхностное натяжение уменьшается при помощи пленки поверхностно-активного вещества, **сурфактанта**, действующего как детергент.

Сурфактант представляет собой смесь, которая, по существу, состоит из **фосфолипидов** (90–95 %), включающих, прежде всего, фосфатидилхолин (лецитин). Наряду с этим он содержит четыре специфических для **сурфактанта протеина** (SP-A, SP-B, SP-C и SP-D), а также небольшое количество угольного гидрата. Сурфактант образуется в эпителиальных клетках типа II альвеол (см. рис. 63.2, 63.4). В секреторных везикулах

* Не путайте применение закона Лапласа к альвеолам, где в создании давления принимает участие только одна поверхность, и применение закона Лапласа, например, к банальному мыльному пузырю, где в создании давления принимают участие две поверхности. В последнем случае в числителе стоит 4γ (*прим. пер.*).

эпителиальных клеток накапливаются ламеллярные тельца, которые в результате различных раздражений передаются в водный слой, выстилающий альвеолярное пространство изнутри. Там сурфактант с помощью протеина SP-A превращается в трубчатый миелин, а липидные и протеиновые части разделяются. Под действием протеинов SP-B и SP-C липиды располагаются в виде мономолекулярного слоя в пограничном слое жидкость/газ так, что их гидрофильные части заякореваются в водной фазе, а липофильные части выпячиваются в газовую фазу. Активное поверхностное действие сурфактанта приписывается отталкивающим межмолекулярным силам этих липофильных частей. Иначе говоря, поскольку его молекулы с одного конца гидрофобны, а с другого — гидрофильны, действующие между ними силы молекулярного отталкивания противодействуют силам притяжения между молекулами воды, которые обусловливают поверхностное натяжение. Кроме того, эта жидкостная пленка, выстилающая альвеолы, сглаживает все углы и впадины альвеолярной стенки (рис. 66.4).

Нарушение образования сурфактанта ведет к увеличению силы сжатия (ретракционной силы) легкого (C_L уменьшается), вследствие чего силы, необходимые для растяжения легких, повышаются. У преждевременно рожденных детей сурфактант еще не образовался; это приводит к респираторному дистресс-синдрому младенцев (infant respiratory distress syndrome, **IRDS**). При остром респираторном дистресс-синдроме (acute respiratory distress syndrome, **ARDS**) действие сурфактанта также нарушено. Пренатальные дозы глюкокортикоидов (и других гормонов), данные матери, могут ослабить IRDS, так как они способствуют образованию сурфактанта у зародыша. Также при IRDS и ARDS с успехом применяются искусственные сурфактанты.



Рис. 66.4 Сурфактант. Срез альвеолярной перегородки со скоплением сурфактанта (особенно в углах). Так устраняются сильные изгибы (маленькие радиусы изгибов), которые по закону Лапласа могли бы производить высокие ретракционные силы (например, давление распрямления)

66.2.3. Альвеолы сохраняются взаимно открытыми

Скрепление альвеол друг с другом — третий фактор, определяющий эластичность легкого. Стремление к сжатию альвеол большого объема, которые скреплены с альвеолами меньшего объема, растягивает последние, предотвращая их коллапс. Это эластичное взаимодействие в легочной ткани имеет большое значение для поддержания диаметра маленьких бронхов (и сосудов) в легочной ткани (см. рис. 66.8). Если уменьшается стремление к ретракции альвеол большого объема, это может привести к сужению или коллапсу маленьких бронхов и, как следствие, к увеличению сопротивления дыхательных путей. Такое уменьшение эластичной ретракции (увеличение C_L) происходит при легочной эмфиземе, когда по различным причинам легкое чрезмерно вздувается и атрофируется ткань в его периферических отделах. Таким образом, ретракционная сила не должна быть ни слишком большой (плотное легкое; трудности развертывания, например, при недостатке сурфактанта), ни слишком маленькой (вялое легкое; коллапс бронхиол, например, при эмфиземе).

66.3. ДЫХАТЕЛЬНЫЕ МЫШЦЫ

Дыхательные мышцы образуют двигатель вентиляции. При спокойном дыхании диафрагма является важнейшей дыхательной мышцей, а экспираторные мышцы не активируются. При усиленном дыхании активными становятся инспираторные и экспираторные дыхательные мышцы.

66.3.1. Вдох (инспирация)

При нормальном спокойном дыхании положение покоя дыхания достигается в конце выдоха (*FRC*). Во время вдоха **инспираторные мышцы** отклоняют дыхательный аппарат от положения равновесия. Выдох, напротив, производится пассивно при помощи эластичных возвратных сил точно так же, как растянутая пружина сама возвращается в исходное положение.

Важнейшими дыхательными мышцами при спокойном дыхании являются диафрагма, лестничные (mm. scalene) и межхрящевые мышцы (mm. intercartilaginei). Повышенный тонус наружных межреберных мышц (mm. intercostals externi) служит исключительно для стабилизации стенки грудной клетки. В качестве инспираторных мышц они вступают в действие, например, при физической работе, произвольном частом дыхании или патологически осложненном дыхании. В этих случаях в процесс вдоха также включаются и дополнительные мышцы.

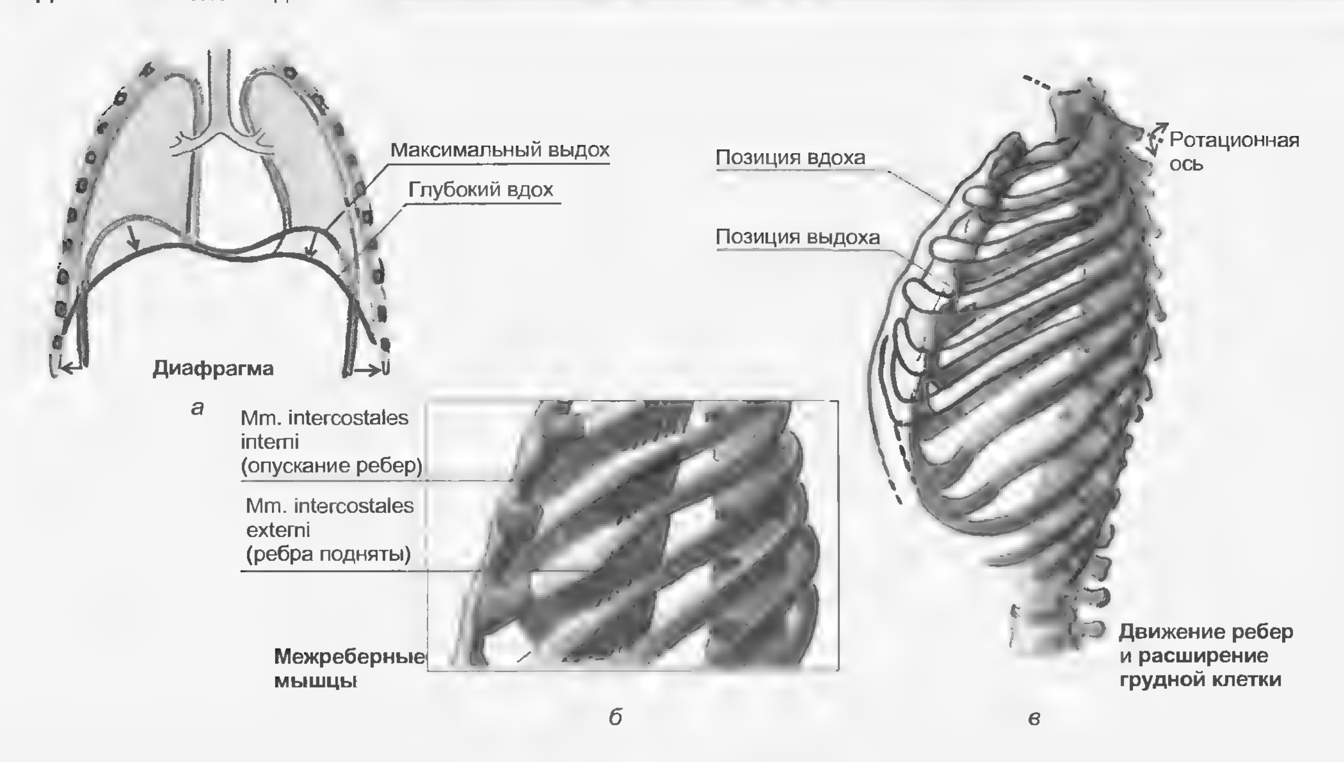


Рис. 66.5. Действие дыхательных мышц. (а) При движении вниз диафрагмы грудная клетка увеличивает свой объем. Одновременно это движение вниз вызывает поднятие нижних краев ребер, что существенно расширяет пространство грудной клетки. (б) Под влиянием импульсов из ЦНС наружные межреберные мышцы (mm. intercostales externi) сокращаются и поднимают ребра. Одновременно на основе косой ротационной оси ребер на позвонках как сагиттальный, так и трансверсальный диаметры грудной клетки увеличиваются (в), следовательно, эти мышцы служат инспирации. Внутренние межреберные мышцы (mm. intercostales interni) способствуют выдоху

Диафрагма представляет собой краниально выпуклый мышечный листок, который крепится на нижних ребрах. При сокращении он становится плоским, причем абдоминальные органы каудально сжимаются и стенка живота становится выпуклой кнаружи. Вследствие этого полость грудной клетки каудально увеличивается. Одновременно диафрагма поднимает ребра и, таким образом, тоже расширяет грудную клетку (рис. 66.5, *а*).

Наружные межреберные мышцы (mm. intercostals externi) (рис. 66.5, *б*) проходят косо дорсокраниально и вентрокаудально, т.е. идут от ребра к ребру в косом направлении сзади и сверху, вперед и вниз. Хотя их сокращение влияет с равной силой на соседние ребра, однако поворотный момент в большей степени приходится на каудальные ребра (более длинное плечо рычага), чем на краниальные. Поэтому ребра поднимаются и латеральный и сагиттальный размеры грудной клетки увеличиваются (рис. 66.5, *в*). Так же действуют и межхрящевые мышцы (mm. intercartikaginei).

66.3.2. Выдох (экспирация)

Выдох протекает в нормальных условиях пассивно. К его началу инспираторные мышцы еще активны и обусловливают крайне «мягкое» возвращение к равновесию (так, тяжелый предмет осторожно ставят на пол вместо того, чтобы бросить). При учащенном дыхании экспирация активно поддерживается, в первую очередь, **мышцами брюшной стенки** — наружными косыми (mm. obliqui abdominis externi), внутренними косыми (mm. obliqui abdominis interni), поперечными (mm. transverses abdominalis) и прямыми мышцами живота (m. rectus abdominis), которые сдвигают внутренние органы брюшной полости вверх, чем прижимают диафрагму к грудной клетке. Такое же действие оказывают **внутренние межреберные мышцы** (mm. intercostals interni), которые действуют антагонистически по отношению к наружным межреберным мышцам (mm. intercostals externi) (см. рис. 66.5, *б*). Диафрагма и мышцы живота действуют вместе, когда должно быть создано высокое абдоминальное давление, например, при дефекации. Также оно достигается во время родов при потугах благодаря одновременной активности как инспираторных, так и экспираторных мышц.

66.3.3. Максимальная статическая сила дыхательных мышц

Термином «**проба Вальсальвы**» обозначается экспираторное напряжение (т.е. попытка сильного выдоха) при закрытых дыхательных путях (при закрытом рте и зажатом носе). Уровень возникающего при этом альвеолярного давления является пределом для сил, развиваемых экспираторными мышцами. Из положения покоя дыхания может развиться давление, превышающее атмосферное на величину около 15 кПа (112 мм рт. ст.), причем при большем объеме легкого — большее, при меньшем — меньшее (более высокое развитие сил при предварительном растяжении мышц).

Поэтому надувание воздушного баллона удается легче после предварительного глубокого вдоха. При обратном маневре (**тест Мюллера**) максимального инспираторного напряжения (т.е. попытке осуществить вдох) при закрытых дыхательных путях P_A может быть снижен до значения около –10 кПа. Более сильные отрицательные (субатмосферные) давления достигаются при меньшем объеме легких, менее сильные давления – при большем. Эти числа показывают, что с открытым на водной поверхности шноркелем ($P_A = 0$) уже при погружении на глубину приблизительно в 100 см (давление окружающей среды 10 кПа) дыхательный аппарат не может больше полноценно расширяться и дыхание, таким образом, становится невозможным. При пробе Вальсальвы и тесте Мюллера это ведет к обратному действию на систему кровообращения. Так, из-за высокого интраторокального давления, возникающего во время пробы Вальсальвы, венозный возврат крови к сердцу встречает препятствие, поэтому сердечный выброс и кровоснабжение мозга снижаются, что может привести к потере сознания.

Хотя при пробе Вальсальвы плевральное давление поднимается так же, как альвеолярное, транспульмональная разность давления остается неизменной, потому что зависит только от эластических свойств легких и изменяется только с объемом легких, который в данной ситуации не изменяется. Аналогичная ситуация действительна для теста Мюллера.

66.4. СОПРОТИВЛЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, «ДВИЖУЩИЕ» ДАВЛЕНИЯ

Для того чтобы возник поток воздуха в дыхательной системе, необходима движущая разность давления. При вдохе P_A ниже, при выдохе выше, чем атмосферное давление. Отношение этих разностей давления к интенсивности дыхательного потока называется сопротивлением воздухоносных путей, которое локализовано в большей части в верхних дыхательных путях. Сопротивление воздухоносных путей уменьшается с увеличивающимся объемом легкого и находится под контролем вегетативной нервной системы: симпатическая нервная система снижает, а парасимпатическая нервная система повышает его.

Так же как в любой системе трубок, движение воздуха в дыхательном тракте может производиться только тогда, когда существует **«движущая» разность давления**. При вдохе давление во рту (P_{ao}) должно быть выше, чем альвеолярное (P_A), а при выдохе наоборот. Это действительно для каждого вида потока воздуха, будет ли он ламинарным или турбулентным, и для каждой формы разветвления дыхательных путей.

66.4.1. Сопротивление воздухоносных путей

Основываясь на определении сопротивления потоку воздуха, вводят обозначение **сопротивления воздухоносных путей** (R_L) как отношение «движущей» разности давления к объемной скорости вентиляции (объему вентиляции за единицу времени) ($\dot{V}$):

$$R_L = (P_A - P_{ao})/\dot{V}. \qquad (66.6)$$

Таким образом, чем выше $\dot{V}$, т.е. чем сильнее мы дышим, тем выше должна быть «движущая» разность давления (при постоянном R_L). Чем выше, с другой стороны, сопротивление воздухоносных путей, тем выше должна быть «движущая» разность давления для получения данной интенсивности дыхательного потока.

Уравнение 66.6 аналогично закону Ома для электричества. «Движущая» разность давления соответствует там разности потенциалов (электрическое напряжение), величина газового потока соответствует величине электрического тока.

Для определения R_L значение $\dot{V}$ и давление во рту (P_{ao}) могут быть легко измерены. Альвеолярное давление (P_A), напротив, нельзя измерить прямым методом. Однако оно может быть выведено из плеврального давления P_{pl}.

66.4.2. Связь альвеолярного и плеврального давлений

На рис. 66.6 мы вновь прибегаем к такому же построению, как и на рис. 66.2, однако на этот раз мы дополнительно измеряем с помощью измерителя потока воздуха (пневмотахографа) интенсивность дыхательного потока ($\dot{V}$ — объемная скорость вентиляции) во время дыхания испытуемого. На рис. 66.6 представлены измеренные во времени изменения дыхательного объема (V), интенсивности дыхательного потока ($\dot{V}$) и плеврального давления (P_{pl}). При крайне медленном дыхании с едва измеримой, незначительной интенсивностью дыхательного потока получаются кривые, которые обозначены на рис. 66.6 синим цветом. Объем повышается при вдохе от точки A через точку B к точке C и вновь падает при выдохе. Плевральное давление отрицательно при положении покоя дыхания, а во время вдоха становится еще в большей степени отрицательным (см. рис. 66.3). Альвеолярное давление остается относительно небольшим, так как небольшая интенсивность дыхательного потока также не ведет к большим перепадам давления вдоль дыхательных путей.

Если испытуемый дышит тем же самым объемом с высокой интенсивностью дыхательного потока, то он нуждается в существенно высокой «движущей» разности давления. Для того чтобы произошел вдох, альвеолярное давление (P_A) в этом случае должно быть при вдохе негативнее, при выдохе – позитивнее. Но в этом случае при любом объеме легкого разность $P_A - P_{pl}$ примерно одинакова, как и в отсутствие потока воздуха, так как определяется только эластичностью легкого, которое не зависит от активности дыхательных мышц (см. выше). Отсюда плевральное давление во время вдоха с выраженной интенсивностью дыхательного потока (имеющей большое значение) должно стать еще негативнее (см. рис. 66.6, желтая кривая $AB'C$), чем при

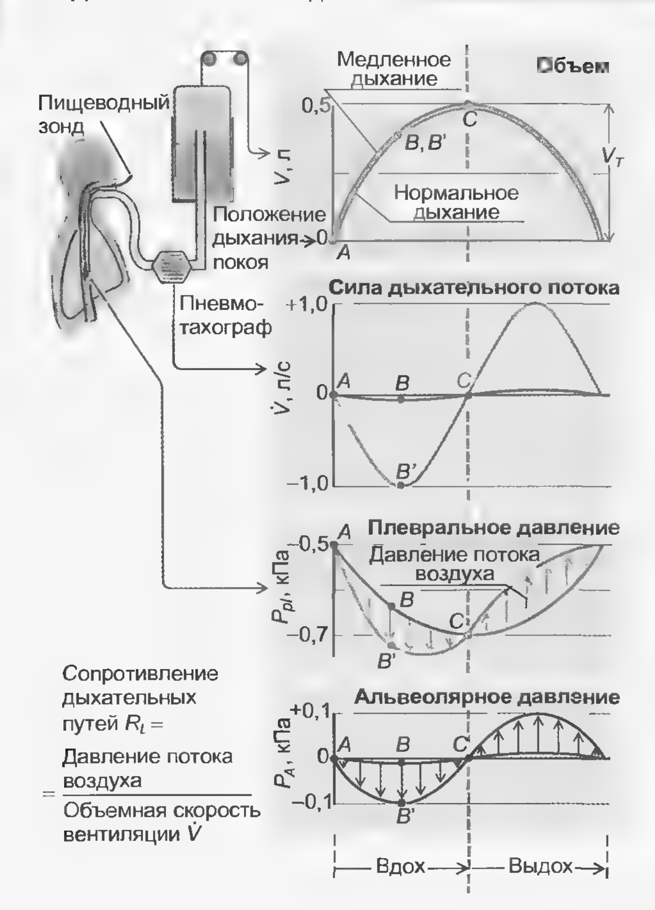


Рис. 66.6. Объемная скорость вентиляции, альвеолярное давление и плевральное давление. При очень медленном дыхании (дыхательный объем V_T = 0,5 л) объемная скорость вентиляции ($\dot{V}$) и альвеолярное давление (P_A) близки к нулю (синие кривые, *ABC*). При этом объем легкого (*V*) и (негативное) плевральное давление (P_{pl}) на кривой растяжения покоя легко связаны друг с другом (см. рис. 66.3). При нормальном дыхании (неизменное V_T, оранжевые кривые *AB'C*) объемная скорость вентиляции является измеримой и альвеолярное давление (которое не измеряется прямым методом), являющееся инспираторно негативным, экспираторно позитивно (красная кривая). Плевральное давление становится инспираторно более негативным (*AB'C*) и экспираторно менее негативно, чем при медленном дыхании. Разность обеих кривых плеврального давления в каждой временной точке одинакова с альвеолярным давлением, т. е. его можно найти по точкам кривых плеврального давления (идеальное схематичное прохождение кривых)

его незначительной интенсивности (синяя кривая *ABC*). Разность плеврального давления между голубой и оранжевой кривыми является как раз искомой «движущей» разностью давления, т. е. альвеолярным давлением P_A. Если эту разность делят на $\dot{V}$, то получают искомое сопротивление дыхательных путей (R_L).

Альвеолярное давление также измеряют с помощью плетизмографа методом общей плетизмографии. Из зарегистрированного **отношения «давление — интенсивность потока»** можно оценить сопротивление дыхательных путей.

При спокойном дыхании **давление потока воздуха** вдоль дыхательных путей достигает только 0,1 кПа, однако при учащенном дыхании это значение может сильно возрастать. Тогда при вдохе должно создаваться соответственно более сильное негативное плевральное давление, а при выдохе оно может даже стать позитивным, что часто приводит к компрессии дыхательных путей (см. рис. 66.12). Подобное наблюдается у пациентов с повышенным сопротивлением дыхательных путей (нарушение проходимости воздухоносных путей) уже при спокойном дыхании.

66.4.3. Локализация сопротивления воздухоносных путей

Так как воздухоносные пути по мере разветвления бронхиального дерева к периферии становятся все более узкими, можно было бы предположить, что именно самые узкие ветви оказывают наибольшее сопротивление дыханию. Число бронхов каждого уровня, сильно увеличивающееся к периферии, ведет, однако, к все большему увеличению суммарного диаметра, так что сопротивление воздухоносных путей, несмотря на сильно увеличивающееся сопротивление в отдельных бронхах, в сущности, локализовано в верхних дыхательных путях: во рту, носе и зеве, а также в трахее, долевых и сегментарных бронхов приблизительно до шестой генерации разветвления (рис. 66.7). На периферические воздухоносные пути с диаметром меньше 2 мм приходится менее 20 % сопротивления дыханию. Именно эти отделы обладают наибольшей compliance (растяжимостью, C_L). Клинически это крайне важно, потому что заболевания легких часто начинаются на периферии. Измерение сопротивления воздухоносных путей не является в этом случае хорошим диагностическим приемом для распознавания ранних стадий заболеваний. Должны применяться специальные диагностические исследования.

66.4.4. Факторы, определяющие сопротивление воздухоносных путей

Эластическая тяга легких (эластичная ретракция легких) влияет также на бронхи (и сосуды), лежащие в ткани легкого, и определяет их просвет (рис. 66.8). Так как, в сущности, большие и средне-большие бронхи определяют сопротивление дыхательного пути (R_L) (см. рис. 66.7), его величина сильно уменьшается с увеличением объема легкого (рис. 66.9). В положении покоя дыхания R_L достигает приблизительно 0,13 кПа · л$^{-1}$ · с (см. табл. 65.1). При очень небольшом объеме легких мелкие воздухоносные пути, которые расправляются хуже, могут полностью спадаться (коллапс маленьких бронхов, см. ниже), что обусловливает сильный подъем R_L. Пациенты с высоким значением R_L дышат часто даже при увеличенном объеме легкого, так как это помогает его понизить.

Итак, зависимость от объема легких служит причиной пассивных дыхательных колебаний R_L. Наряду с этим существует **активный контроль сопротивления дыхательных путей**, который обеспечивает приспособляемость организма к различным потребностям. Гладкие мышцы бронхов находятся под влиянием вегета-

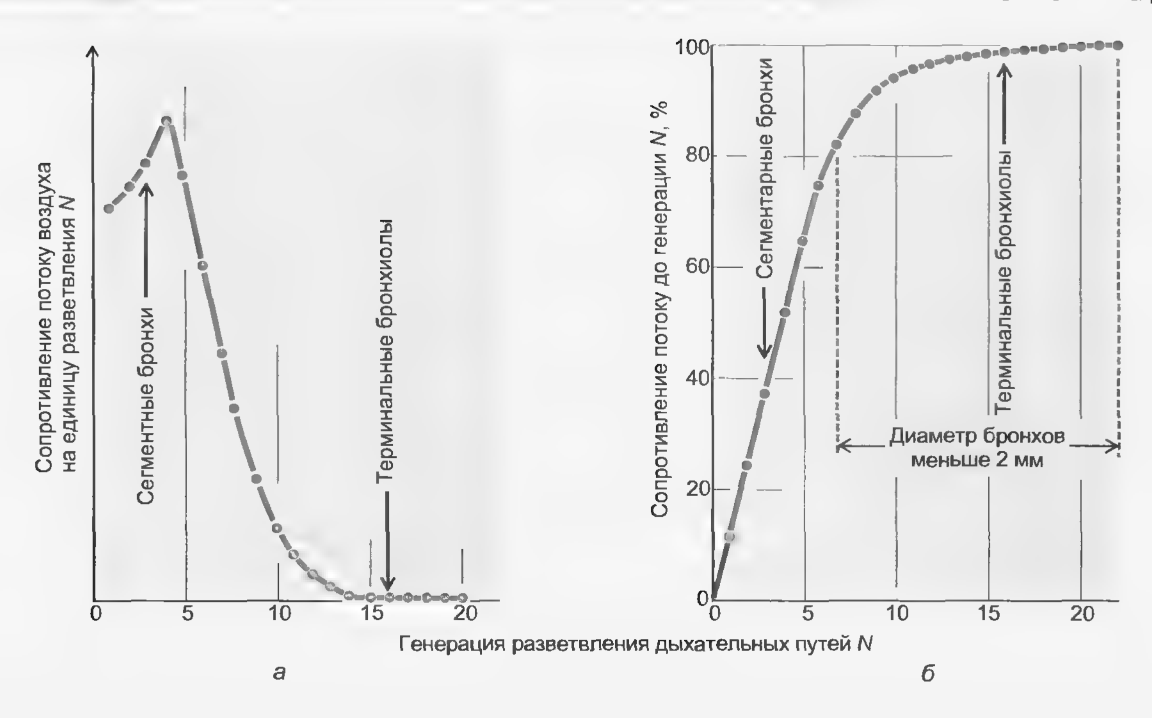


Рис. 66.7. Сопротивление потоку воздуха в дыхательном тракте. (*а*) Сопротивление потоку воздуха во всех (параллельно расположенных) бронхах данной генерации разветвления *N* убывает по направлению к периферии. Около 80 % общего сопротивления потоку воздуха оказывают дыхательные пути с диаметром выше 2 мм (*б*) (генерации разветвления представлены на рис. 63.3)

тивной нервной системы. Парасимпатическая нервная система (посредством ацетилхолина) вызывает спазм бронхов. Симпатическая нервная система (посредством норадреналина) и циркулирующий адреналин (через β_2-адренорецепторы) заставляют их расширяться. Так бронхи настраиваются на дальнейшую работу. Также уменьшение парциального давления CO_2 в дыхательных путях ведет к сужению (констрикции) бронхов, что вместе с гипоксической вазоконстрикцией легочных сосудов уменьшает нарушения.

Рис. 66.8. Ретракция легочной ткани. Эластичная альвеолярная ткань растягивает интрапульмональные бронхи и сосуды, которые моделируются при помощи пружинок. Это растяжение увеличивается с увеличением легочного объема (ретракционная сила увеличивается)

66.5. ФОРСИРОВАННЫЙ ВЫДОХ

Форсированный выдох, или выдох, осуществленный с максимальным напряжением, позволяет сделать важные диагностические заключения о функциональном состоянии дыхательного аппарата. В конце выдоха интенсивность дыхательного потока ограничивается за счет компрессии мелких дыхательных путей.

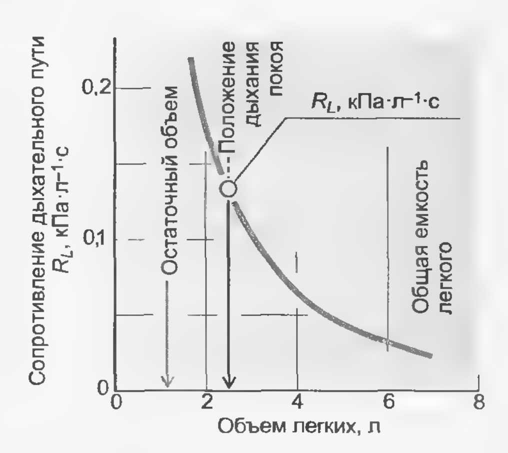


Рис. 66.9. Повышенный объем легкого понижает сопротивление дыхательных путей. При увеличении объема легкого из-за увеличения эластичного растяжения снижается сопротивление дыхательного пути (R_L)

66.5.1. Механизм форсированного выдоха

Метод оценки функции легких, заключающийся в изучении одиночного форсированного выдоха, названный также **тестом дыхательного «толчка»** или **тестом Тиффно**, очень важен и в то же время прост и легко проводим. Испытуемый связан со спирометром (см. рис. 65.1), в который из максимального инспираторного положения с максимальной затратой сил выдыхает так глубоко, как может (рис. 66.10). На основе кривой объема, зарегистрированной во времени, можно рассчитать непосредственно две диагностические важные величины: **форсированную жизненную емкость *FVC***, а также объем форсированного выдоха в одну секунду, или **односекундную емкость FEV_1**, т.е. объем, максимально выдыхаемый в одну секунду.

Значения *FVC* (форсированная жизненная емкость) и *VC* (жизненная емкость при медленном выдохе) одинаковы (см. табл. 65.1). То, что *FVC* часто бывает несколько меньше, чем *VC*, связано с непроходимостью дыхательных путей при форсированном выдохе (динамическая компрессия дыхательного пути, см. ниже). Значение FEV_1 зависит, так же как *VC* (и *FVC*), от возраста, веса тела, пола, физического состояния (тренированности организма). Отношения FEV_1/TLC и FEV_1/FVC абсолютно независимы от этих факторов (см. табл. 66.1). В качестве **контрольной величины** можно использовать данные, полученные в условиях, когда испытуемый со здоровыми легкими выдыхает в одну секунду около 80 % жизненной емкости легких (которая, в свою очередь, достигает 80 % общей емкости легких).

Далее на основе касательной наклона кривой спирограммы форсированного выдоха можно рассчитать **экспираторную интенсивность дыхательного потока (величину дыхательного потока на выдохе)**. Ее значение в среднем диапазоне спирограммы форсированного выдоха (между 25 и 75 % выдыхаемого объема, см. рис. 66.10) имеет диагностическое значение в клинике и называется **средним экспираторным потоком** ($FEF_{25-75\%}$). В России также принято обозначение «$МОС_{25-75\%}$».

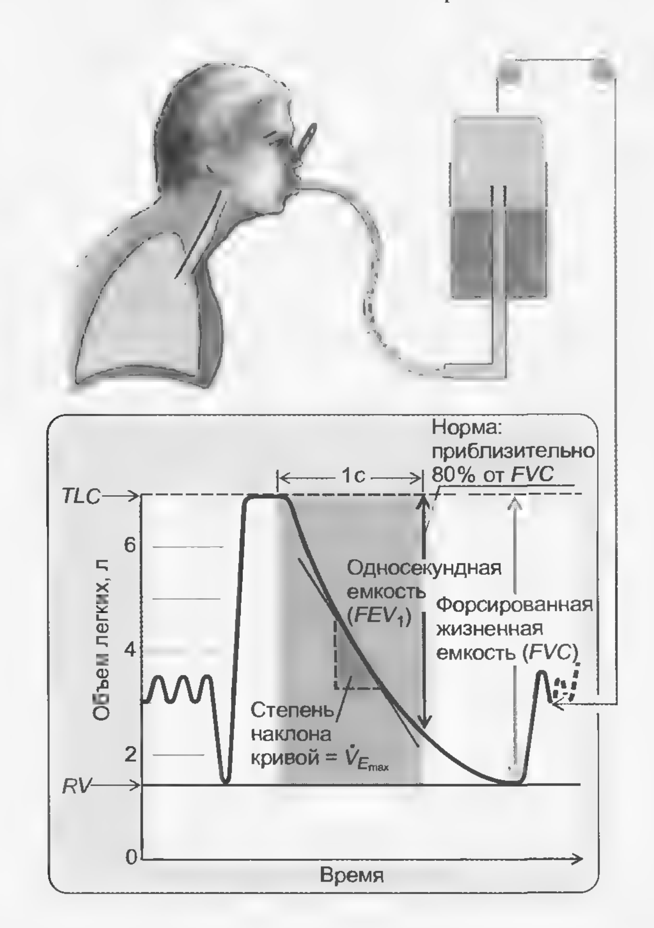


Рис. 66.10. Форсированная экспирация (тест Тиффено). После спокойного дыхания испытуемый выдыхает так глубоко, как может (до остаточного объема *RV*), затем так же глубоко, как может, вдыхает (до общей емкости легкого, *TLC*). После этого он выдыхает так быстро, как может, и так глубоко, как может, и эта форсированная экспирограмма регистрируется (фиолетовый отрезок кривой). Затем следует период спокойного дыхания. Из этой экспирограммы, произведенной с максимальным напряжением от *TLC* до *RV*, могут быть просчитаны односекундная емкость (FEV_1) и форсированная жизненная емкость (*FVC*). Крутизна в средней части кривой свидетельствует об экспираторной интенсивности объемной скорости вентиляции (среднего экспираторного хода, $FEF_{25-75\%}$)

66.5.2. Кривые зависимости объема легких от дыхательного потока (кривая «поток—объем»)

Измеренные на основе спирограммы форсированного выдоха значения экспираторной интенсивности дыхательного потока ($\dot{V}_E$) и объема (*V*) могут накладываться друг на друга. При этом получают кривые зависимости объема легких от экспираторной интенсивности дыхательного потока (рис. 66.11, зеленая кривая 1).

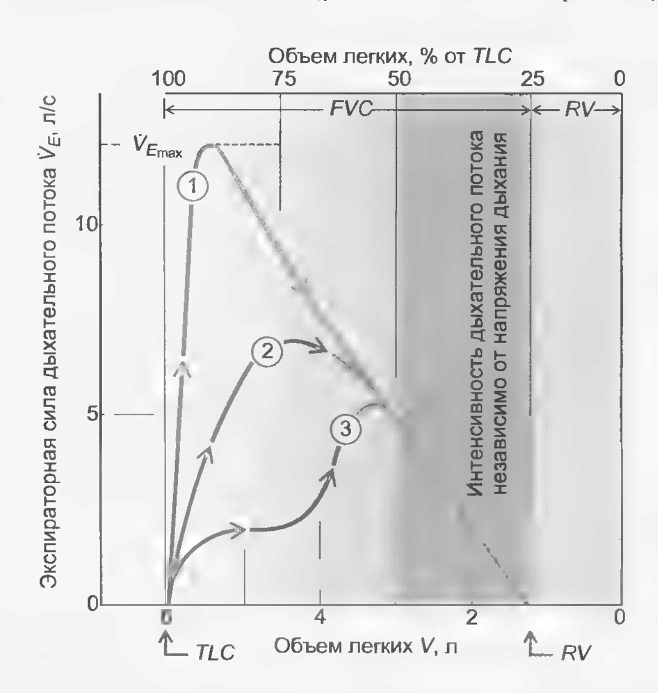


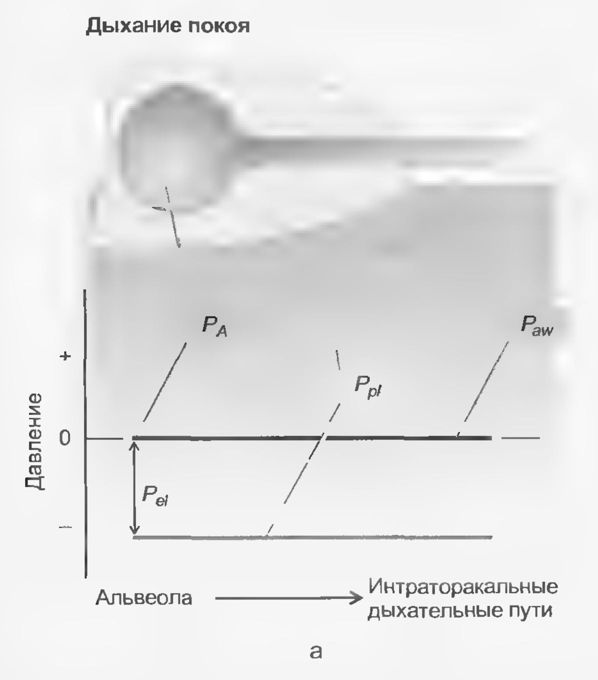
Рис. 66.11. Кривые «поток—объем легкого». При форсированной экспирации (исходя из 100 % общей емкости легкого *TLC*) до остаточного объема *RV* (зеленая кривая 1) достигается максимальная экспираторная сила дыхательного потока ($\dot{V}_{E_{max}}$). Правая часть кривой независима от напряжения дыхания, т.е. и при других экспираторных формах (синяя кривая 2 и 3) одинакова по форме с кривой максимального экспираторного напряжения

Уже после начала выдоха (исходя из максимального вдоха, равного *TLC*) $\dot{V}_E$ достигает максимума (максимальная экспираторная интенсивность дыхательного потока, $\dot{V}_{F max}$, см. табл. 65.1). Затем эта величина вместе с объемом линейно падает до значений, близких к остаточному объему. Если сопоставляют кривую зависимости объема легких от экспираторной интенсивности дыхательного потока при других экспираторных формах, например, с меньшим напряжением или при более медленной и затем форсированной экспирации (см. рис. 66.11, кривые 2 и 3), получают абсолютно различные кривые. Однако последняя часть напряжения дыхания совершенно независима. Это объясняется тем, что плевральное давление, которое становится позитивным при форсированном выдохе, сжимает мелкие дыхательные пути так, что повышение экспираторного напряжения не повышает экспираторную интенсивность потока.

При здоровых легких эта **динамическая компрессия дыхательных путей** (рис. 66.12) наступает только при форсированном выдохе. В нормальных условиях дыхательные пути благодаря ретракции легких (см. рис. 66.8) находятся в открытом состоянии. Проявление ретракции — отрицательное плевральное давление (P_{pl}). При сильном напряжении выдоха P_{pl} становится положительным и более высоким, чем в мелких дыхательных путях, которые потом под действием положительного P_{pl} сжимаются. Это особенно проявляется при уменьшенной ретракции легочной ткани (C_L повышено) и повышенном сопротивлении дыхательных путей, когда «движущая» разность давления увеличивается. Но динамическая компрессия дыхательных путей происходит только при выдохе, когда P_{pl} становится более отрицательным и держит дыхательные пути открытыми.

При **кашле** компрессия дыхательных путей используется рационально, так как суженные бронхи образуют, условно говоря, сопло, в котором создается высокая «скорость ветра», механически удаляющая чужеродные тела.

Значение пограничного дыхания — это максимально возможная произвольная вентиляция. При этом испытуемый дышит с частотой дыхания, например 30 мин$^{-1}$, так глубоко, как может. Так как при этом артериальное P_{CO_2} падает (гипервентиляция), что вредно для организма, продолжительность исследования должна быть не более чем 10 с, но вентиляция пересчитывается на 1 мин. У подростков со здоровыми легкими получают значения, приблизительно равные 110 л · мин$^{-1}$ (см. табл. 65.1). При повышенной частоте дыхания (40 – 60 мин$^{-1}$) могут быть достигнуты более высокие значения (120 – 170 л · мин$^{-1}$). Как при рестриктивных, так и при обструктивных функциональных легочных нарушениях величина пограничного дыхания уменьшена.



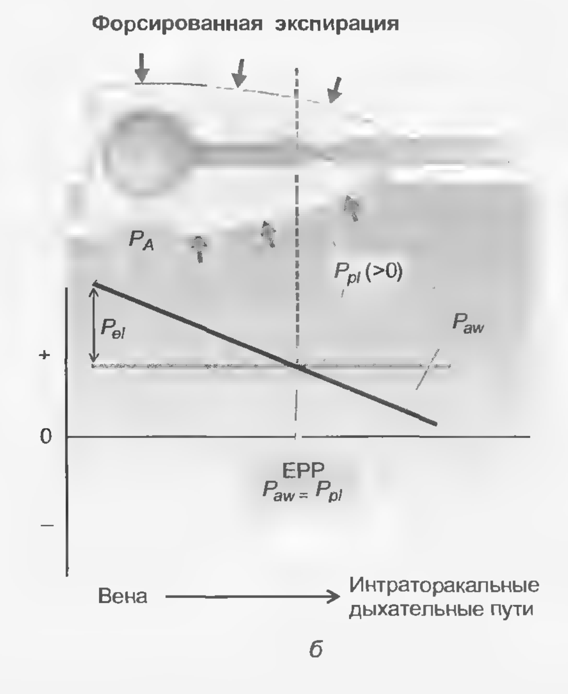


Рис. 66.12. Динамическая компрессия дыхательных путей. (*а*) Схема легкого с интраторокальными дыхательными путями при задержке дыхания. Давление в альвеолах (P_A) и дыхательных путях (P_{aw}) равно нулю (равно атмосферному давлению). На основе эластичного движения легкого плевральное давление P_{pl} является на значение P_{el} ниже, чем P_A. Эта трансмуральная разность давления ($P_{el} = P_A - P_{pl}$) держит дыхательные пути открытыми. (*б*) При форсированном выдохе как P_A, так и P_{pl} смещаются в положительную сторону, причем в этом случае P_A лежит около P_{el} и выше P_{pl}, т.е. эластичная ретракция не обеспечивает спадение альвеол. Сопротивление потоку воздуха вдоль дыхательных путей приводит к падению давления («давление потока»). В одной точке вдоль дыхательных путей величина давления в дыхательных путях может достичь величины плеврального давления ($P_{aw} = P_{pl}$; equal pressure point, EPP). Далее, правее от EPP P_{pl} становится выше, чем давление в дыхательных путях, и дыхательные пути сжимаются (динамическая компрессия дыхательных путей). Повышение экспираторного напряжения не ведет теперь к повышению силы экспирации. EPP достигается тем скорее, чем меньше ретракция легочной ткани (P_{el} уменьшается) и чем выше сопротивление дыхательных путей (падение давления в дыхательных путях увеличивается)

66.6. РАБОТА ДЫХАНИЯ

Работу, произведенную дыхательными мышцами, трудно измерить. Но ее оценка показывает, что при спокойном дыхании в нормальных физиологических условиях работа дыхательных мышц мала и их потребность в энергии составляет только около 1 % общей потребности энергии в покое. В патологических условиях эта величина может, разумеется, ощутимо повышаться.

Дыхательные мышцы производят физическую работу, направленную против целого ряда сил, из которых важнейшими являются:

эластичные силы, которые должны преодолевать эластическое сопротивление легкого и грудной клетки;

вязкие силы (неэластические), которые при движении дыхательного воздуха через бронхиальное дерево возникают в обоих направлениях (вязкое сопротивление).

Инспираторная работа состоит из работы по преодолению эластических сопротивлений при растяжении легкого и грудной клетки и вязкого сопротивления (равного работе по преодолению трения, включающей в себя: 1) аэродинамическое сопротивление воздухоносных путей; 2) вязкое сопротивление тканей; 3) инерционное сопротивление). Она должна привести к инспираторному движению воздуха. Инспираторно произведенная работа против эластических сил (как у металлической пружины) «аккумулируется» и опять применяется для производства **экспираторной работы**. Потенциальной энергии, накопленной при инспираторной работе дыхательных мышц, достаточно, чтобы обеспечить преодоление вязких сил при экспирации. Отсюда следует, что при выдохе не требуется, чтобы мышцы при спокойном дыхании производили работу, а это значит, что выдох пассивен при спокойном дыхании.

При **учащенном дыхании** процесс проходит по-другому. В этом случае работа, требующаяся для движения дыхательного воздуха, может быть настолько большой, что экспираторная работа не обеспечивается потенциальной энергией растянутых легких. В этом случае в качестве поддержки должны включаться экспираторные мышцы. Подобная ситуация возникает также при обструктивных заболеваниях дыхательных путей.

Энергетическая потребность дыхательных мышц может быть определена, если повысить вентиляцию, не активируя другие скелетные мышцы, и при этом измерить увеличение потребления O_2. Это можно выполнить в условиях произвольного учащения дыхания, дыхания с повышенным содержанием CO_2 в воздухе или с созданием искусственного мертвого пространства (трубка, через которую пациенты вдыхают или выдыхают).

В нормальных условиях работа, совершаемая при дыхании, и потребность в O_2 составляют только незначительную часть энергетических затрат организма, находящегося в состоянии покоя. Так, при спокойном дыхании через нос **механически выполненная работа** дыхательных мышц, $\dot{W}m(\mathrm{resp})$, составляет только около 0,7 Вт. Соответственно, потребление O_2 $\dot{V}_{O_2}(\mathrm{resp})$, необходимое для работы дыхания, при спокойном дыхании незначительно. Оно оценивается примерно в 2—4 мл · мин$^{-1}$, что соответствует потребности энергии $\dot{W}e(\mathrm{resp})$ в 0,7 – 1,4 Вт. Таким образом, при спокойном дыхании в определенных условиях покоя потребление O_2 для работы дыхательных мышц крайне мало и составляет приблизительно 1 % общего потребления кислорода организмом (см. табл. 68.1). При физической нагрузке как произведенная дыхательными мышцами работа, так и необходимая потребность O_2 дыхательными мышцами значительно возрастают по отношению к увеличению вентиляции, т. е. становятся непропорциональными. Однако в условиях гипоксии, например, на большой высоте, работа дыхательных мышц, по-видимому, не является фактором, ограничивающим дыхание. Разумеется, в патологических условиях эта работа может стать настолько большой, что ограничит минутный объем дыхания, что приведет к накоплению CO_2. При патологии подобные явления могут возникнуть, например, при нарушении расправления легких (фиброз легких, плевральные сращения, эмфизема легких) и появлении спаек в области грудной клетки.

66.7. РЕСТРИКТИВНЫЕ И ОБСТРУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЛЕГКОГО

По изменениям механики дыхания (легочные объемы, форсированная экспирограмма) можно выделить две большие патофизиологические группы механических нарушений дыхательных функций, хотя чаще наблюдаются смешанные формы.

Рестриктивное нарушение функции легкого. При этой форме расширение дыхательного аппарата ограничено, а это значит, жизненная и общая емкости легких уменьшены. Причина может лежать в изменении или поражении легочной паренхимы (например, потеря легочной ткани, фиброз легких), плевры (например, сращивание — плевральные спайки) или подвижности грудной клетки (например, сколиоз). Compliance дыхательного аппарата при этом понижен.

Обструктивные нарушения функции легкого. При этой форме сопротивление дыхательных путей повышено. Это может быть связанно с наличием в них чужеродных тел или секрета (например, хронический бронхит) и происходить благодаря снижению подвижности ткани (например, эмфизема, см. рис. 66.8) или суживающему давлению извне (например, отек, опухоли). При астме на фоне наступающей недостаточности дыхания наряду с утолщением стенок из-за гипертрофированных слизистых желез и чрезмерной слизистой секреции повышен еще и тонус бронхиальных мышц. На спирограмме форсированного выдоха значения FEV_1/FVC, как и $FEF_{25-75\%}$, понижены (см. рис. 66.11). При долго длящихся обструктивных нарушениях остаточный объем повышен, однако жизненная емкость легких понижена.

Резюме

1. Активность дыхательных мышц, обеспечивающих дыхание, ведет к ритмическим изменениям объема легкого. Глубина дыхания определяется не только силой мышечного сокращения, но также эластичностью легких и окружающей их грудной клеткой.

2. Зависимость объема V от трансмуральная разности давления P_{tm} ($\Delta V/\Delta P_{tm}$) называется compliance (C), а обратная величина $1/C$ называется elastance.

3. Эластичность легкого определяют его эластичные волокна и их геометрическое расположение, силы поверхностного натяжения в альвеолах и пленка поверхностно активных соединений, выстилающих альвеолы изнутри, крепление каждой альвеолы в окружающей легочной ткани.

4. Существующее в легком поверхностное натяжение уменьшается при помощи пленки поверхностно-активного вещества, названного сурфактантом, которое действует как детергент.

5. Во время вдоха инспираторные мышцы отклоняют дыхательный аппарат от положения равновесия. Выдох, напротив, следует пассивно при помощи эластичных возвратных сил.

6. Поток воздуха в дыхательной системе определяется движущей разностью давления. При вдохе альвеолярное давление ниже, а при выдохе выше, чем атмосферное. Отношение этих разностей давления к интенсивности дыхательного потока называется сопротивлением воздухоносных путей.

7. При спокойном дыхании в нормальных физиологических условиях работа дыхательных мышц мала; их потребность в энергии составляет только около 1 % общей потребности энергии в покое.

Вопросы для повторения

1. Что такое кривая зависимости давления от объема (кривая «давление – объем»), или кривая растяжения? Нарисуйте и охарактеризуйте ее.

2. Что представляет собой трансмуральная разность давления в дыхательном аппарате?

3. Дайте характеристику compliance дыхательного аппарата.

4. Перечислите причины эластичности легкого и охарактеризуйте их.

5. Что такое сурфактант и какова его роль? К чему приводят нарушения образования сурфактанта?

6. Перечислите важнейшие дыхательные мышцы, участвующие в спокойном дыхании.

7. Охарактеризуйте механизм вдоха.

8. Дайте характеристику механизму выдоха.

9. Что такое проба Вальсальвы и для чего она используется?

10. Что такое тест Мюллера и для чего он используется?

11. Чем определяется «движущая» разность давления в дыхательном тракте?

12. Что представляет собой сопротивление воздухоносных путей?

13. Как связаны альвеолярное и плевральное давления?

14. Где локализовано сопротивление воздухоносных путей и что на него влияет?

15. Что такое форсированный выдох?

16. Что подразумевается под работой дыхания?

17. Назовите рестриктивные и обструктивные нарушения функции легкого.



КРОВОСНАБЖЕНИЕ ЛЕГКИХ (ПЕРФУЗИЯ ЛЕГКИХ)

Низкое кровяное давление в легочном круге кровообращения и плевральное давление определяют величину просвета легочных сосудов. Сопротивление сосудов легких зависит в основном от пассивных факторов. Альвеолярная гипоксия регионально ведет к вазоконстрикции. Из-за низкого кровяного давления при выпрямленной грудной клетке апекальные (верхние) участки легкого меньше снабжаются кровью, чем базальные (нижние).

67.1. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВЕЛИЧИНУ ПРОСВЕТА СОСУДОВ

Внутрисосудистое (кровяное) и периваскулярное (тканевое) давления определяют величину просвета сосудов. В противоположность системе большого круга кровообращения **внутрисосудистое давление крови** в сосудах малого круга кровообращения очень низкое (рис. 67.1). С точки зрения современных данных, падение давления вдоль пути легочного кровотока более равномерно, чем в системном круге кровообращения, поскольку отсутствуют сосуды с выраженным сопротивлением, подобным сопротивлению артериол большого круга кровообращения. Из-за низкого внутрисосудистого давления крови кровоток зависит от гидравлических эффектов и периваскулярного давления, т. е. давления на сосуды со стороны окружающих тканей.

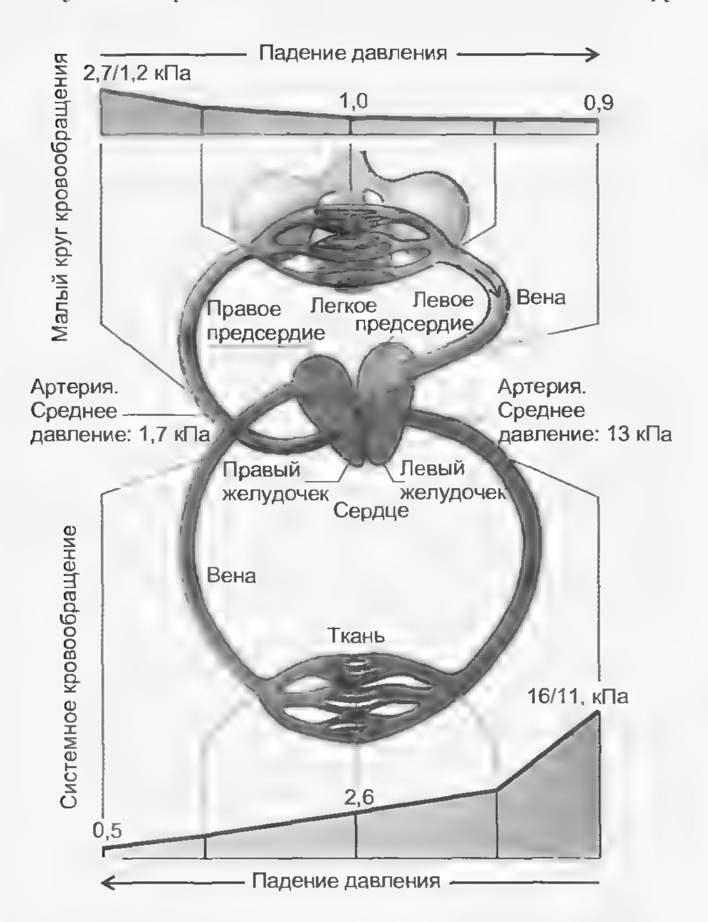


Рис. 67.1. Внутрисосудистое давление в малом и большом кругах кровообращения, кПа. В то время как основное падение давления в большом круге кровообращения приходится на артериолы, которые лежат перед капиллярами, распределено давление в малом круге кровообращения более равномерно. И в аорте, и в легочной артерии выделяют систолическое, диастолическое и среднее давления. Все их значения известны

Вдоль пути кровотока с позиций **периваскулярного давления** можно выделить три сосудистые зоны:

первая зона - большие **экстрапульмональные сосуды** лежат вместе с сердцем и большими венами организма в средостении (mediastinum), где на них оказывает влияние плевральное давление (P_{pl}). Так как это давление большей частью отрицательно (см. рис. 66.3) и действует на сосуды извне, растягивая их, оно способствует поддержанию сосудов в открытом состоянии. Во время вдоха плевральное давление становится еще негативнее, и, следовательно, просвет сосудов увеличивается и кровоток в них усиливается;

вторая зона — **артериальные и венозные сосуды**, сопровождающие бронхи, так же как сами бронхи, окружены легочной тканью с действующими эластическими силами (см. рис. 66.8). Периваскулярное давление на эти сосуды обусловлено плевральным давлением, так как они проходят в плевральном пространстве;

третья зона -- **альвеолярные капилляры** находятся под действием альвеолярного давления, если пренебрегают дополнительным влиянием сил поверхностного натяжения жидкости в альвеолах.

67.2. СОПРОТИВЛЕНИЕ ПОТОКУ КРОВИ СО СТОРОНЫ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ

Легкие являются в наибольшей степени кровоснабжаемым органом в организме, так как через них протекает весь сердечный выброс (или сердечно-временной объем, который в России принято называть минутным объемом). Низкая «движущая» разность давления (между давлениями в правом желудочке и левом предсердии; см. табл. 67.1) показывает, что **сопротивление легочных сосудов** (*PVR*) намного ниже, чем общее периферическое сопротивление *TPR* сосудов большого круга. По аналогии с уравнением 66.6 *PVR* рассчитывается как отношение «движущей» разности давления к кровоснабжению в покое, его величина составляет 7,7 кПа · $л^{-1}$ · с. Это приблизительно в 16 раз ниже, чем *TPR* (табл. 67.1).

Таблица 67.1

Параметры, характеризующие малый и большой круги кровообращения. Средние значения (см. также рис. 67.1)

Параметр	Малый круг кровообращения	Символ	Значение	Большой круг кровообращения	Символ	Значение
Средние давления, кПа	a. pulmonalis v. pulmonalis (левое предсердие)	P_{pa} P_{pv}	1,7 0,9	Аорта; правое предсердие (центральное венозное давление)	P_{aorta} *ZVD*	13 0,5
Давление потока крови, кПа	—	$P_{pa} - P_{pv}$	0,8		$P_{aorta} - ZVD$	12,5
Объемная скорость кровотока, л · мин$^{-1}$	Минутный объем сердца	*HZV*	6,2	Минутный объем сердца	*HZV*	6,2
Сопротивление потоку крови, кПа · л$^{-1}$ · с	Пульмональное васкулярное сопротивление	*PVR*	7,7	Тотальное (общее) периферическое сопротивление	*TPR*	120

При физической работе в зависимости от состояния тренированности организма сердечный выброс увеличивается, поэтому кровоснабжение легких тоже увеличивается в три — шесть раз по сравнению со значением покоя. Но давление в легочной артерии повышается гораздо меньше; самое большее — в два раза. Так как «движущая» разность давления повышается меньше, чем кровоснабжение, *PVR* должно быть пониженным. Какие факторы определяют *PVR*?

67.2.1. Пассивные изменения сопротивления потоку крови в сосудах легких

Низкое сопротивление, оказываемое сосудами малого круга кровообращения потоку крови, обусловлено двумя специфическими механизмами. В одном случае при повышении внутрисосудистого давления увеличивается просвет сосудов, по которым кровь текла и до этого. В результате снижается общее сопротивление потоку крови (механизм **«расширения»**). Второй механизм заключается в следующем. Некоторые легочные сосуды в нормальных условиях закрыты. При повышении давления такие сосуды открываются, по ним начинает течь кровь, что снижает общее сопротивление сосудов ее потоку (механизм **«вовлечения»**). В обоих этих случаях изменение диаметра сосудов происходит исключительно пассивным образом. Исключение составляет вазоконстрикция, вызванная гипоксией в легочном круге кровообращения. В отличие от большого круга кровообращения, где просвет сосудов является предметом важной активной регуляции, уменьшение просвета сосудов легочного круга кровообращения ре-

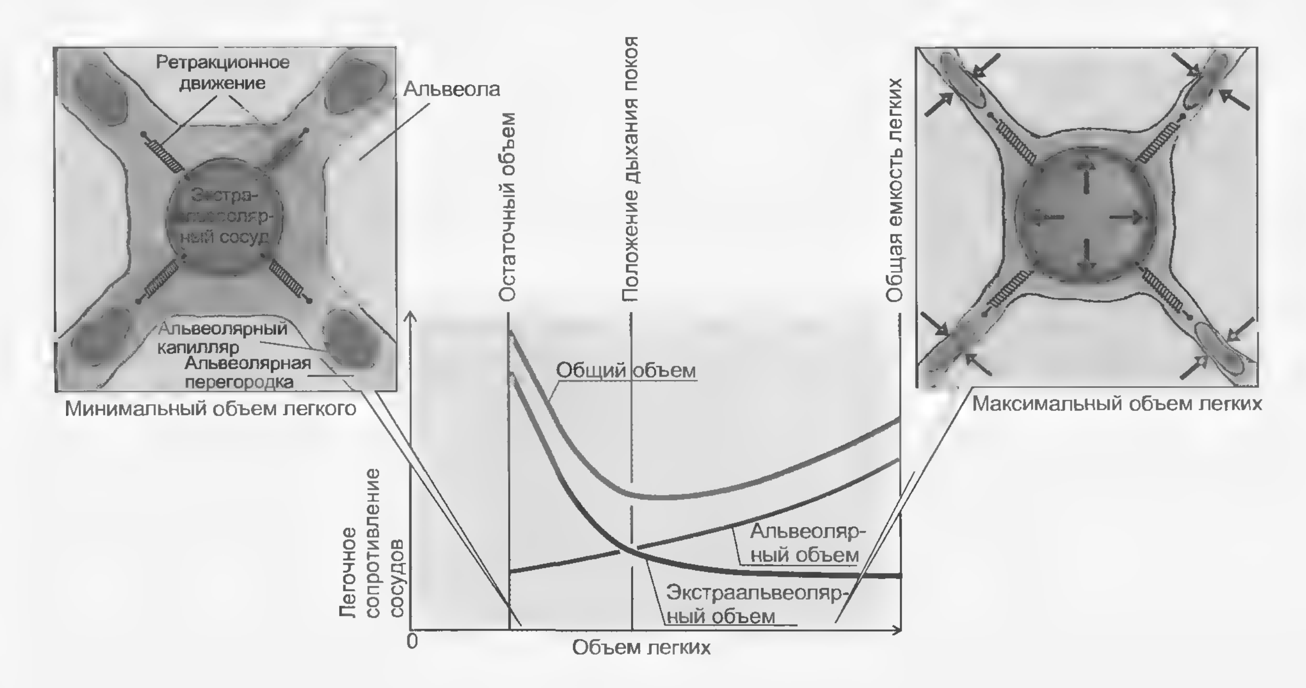


Рис. 67.2. Зависимость сопротивления легочных сосудов от объема легких. В то время как экстраальвеолярные сосуды с возрастающим объемом легкого расширяются, капилляры, лежащие в стенке альвеолы, сжимаются. Отражающая общее сопротивление синяя кривая имеет минимум в области объема спокойного дыхания, ее значения увеличиваются как при уменьшении, так и при увеличении объемов

гулируется местными механизмами, имеющими подчиненное значение (см. ниже).

Повышение **внутрисосудистого давления** крови как в пульмональных артериях, так и в пульмональных венах расширяет эти легочные сосуды и, таким образом, ведет к снижению *PVR*. Кроме этого на сопротивление сосудов потоку крови в малом круге кровообращения оказывает влияние объем легких. При **увеличении объема** просвет внеальвеолярных сосудов тоже увеличивается (см. рис. 66.8), их сопротивление снижается точно так же, как у малых бронхов (см. рис. 66.9). Но одновременно при этом сжимаются капилляры в альвеолярных септах (перегородках) из-за растяжения стенок альвеол, отчего их сопротивление повышается. Таким образом, создается **минимальное сосудисто-легочное сопротивление** в области нормальной вентиляции (рис. 67.2).

67.2.2. Активные изменения сопротивления потоку крови в сосудах легких

Симпатические и парасимпатические влияния на сопротивление, которое оказывают сосуды легких потоку крови, в противоположность их влиянию на мускулатуру бронхов недостаточно доказаны. Напротив, хорошо известно, что снижение парциального давления O_2 в альвеолах ведет к констрикции кровеносных сосудов. Это называется гипоксической пульмональной вазоконстрикцией (*HPV*). Исполнителями здесь являются малые артерии легочного круга кровообращения с диаметрами между 200 и 400 мкм. Согласно более новым данным гипоксия оказывает влияние непосредственно на гладкие мышечные клетки в стенках этих сосудов. Механизм вазоконстрикции при гипоксии связан с ответом клеток гладких мышц и сходен с ответом клеток типа I в каротидных тельцах (glomera carotica) (см. рис. 73.4). Как и в том случае, гипоксия ведет к ингибированию K^+-каналов в клеточной мембране, вследствие чего мембрана клетки деполяризуется. Это повышает проводимость потенциалуправляемых Ca^{2+}-каналов, ионы Ca^{2+} входят в клетку из внеклеточного пространства. Их повышенная внутриклеточная концентрация ведет к сокращению клеток гладких мышц. Вероятно, K^+-канал сам чувствителен к гипоксии.

HPV (вазоконстрикция легочных сосудов, вызванная гипоксией) — это особенность сосудов малого круга кровообращения. В артериальных сосудах большого круга кровообращения гипоксия ведет к вазодилатации АТФ-зависимых K^+-каналов и, таким образом, за счет выхода ионов K^+ из клетки вызывает гиперполяризацию ее мембраны. Особенное значение имеет *HPV* для эмбрионального кровообращения, так как играет большую роль в создании легочными сосудами высокого сопротивления потоку крови. Но для более позднего периода развития организма *HPV* необходимо, так как препятствует полному обеспечению кровью плохо проветриваемых участков альвеол. Таким образом, *HPV* служит приспособлению регионального кровоснабжения к региональной вентиляции в легких.

Сопротивление потоку крови в легких зависит от ряда соединений, к которым относятся, например, гистамин, серотонин, ангиотензин II, простагландин и азотный моноксид. Все эти соединения осуществляют у здоровых организмов в случае необходимости модулирующее влияние, но их участие в *HPV* не является главной причиной легочной вазоконстрикции при гипоксии. **NO** особенно интересна с позиций практической медицины, так как может назначаться терапевтически в качестве потенциального вазодилятатора. Образованная в эндотелии NO ведет к повышению цГМФ в соседних гладких мышцах легочных сосудов, которые таким образом расширяются. Вдыхаемая NO также расширяет легочные сосуды, особенно если они раньше были сжаты, например, из-за гипоксии (см. выше). В окружающем воздухе окись азота находится в очень незначительном количестве (ниже 10^{-6}). При значениях выше 10^{-4} (100 ppm) NO оказывает токсическое действие. В последнее время окись азота назначали с очень хорошим терапевтическим эффектом при острой недостаточности легких (ARDS). Под влиянием NO снижалось резко повышенное *PVR* и улучшался газообмен.

67.3. РЕГИОНАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ЛЕГОЧНОГО КРОВОТОКА

Сила тяжести действует так, что кровяное давление в верхних участках легких меньше, чем в нижних (рис. 67.3). У человека в вертикальном положении тела с распрямленной грудной клеткой легочный кровоток практически линейно уменьшается в направлении снизу вверх, достигая очень низких значений в области верхушек легких, в которых капиллярное давление крови ниже, чем альвеолярное (P_A), в норме близкое к атмосферному. Поэтому в этой так называемой **зоне I** альвеолярное давление сжимает капилляры (иначе говоря, в этих условиях капилляры спадаются) так, что кровоток через них невозможен. В нормальных условиях это спадение не наблюдается, поскольку давление в легочных артериях достаточное для того, чтобы кровь поднялась до верхушек легких. Однако оно может возникнуть при снижении артериального давления. В противоположность этому в нижней **зоне III**, где давление в легочной артерии, или пульмонально-артериальное (P_{pa}), и давление в легочных венах, или пульмонально-венозное (P_{pv}), выше, чем альвеолярное (P_A), капилляры постоянно открыты для кровотока. В этом случае величина кровотока определяется, как у обычных сосудов, разницей между артериальным и венозным давлениями. Между тем, в средней части легких (**зона II**), P_A ниже, чем P_{pa}, но выше, чем P_{pv}, что приводит к коллапсу капилляров в местах, где на их кровяное давление не влияет альвеолярное давление. В этом случае величина кровотока определяется разницей между артериальным и альвеолярным, а не, как обычно, между артериальным и венозным давлениями.

Итак, при вертикальном положении тела в легких имеется сильный вертикальный градиент кровяного

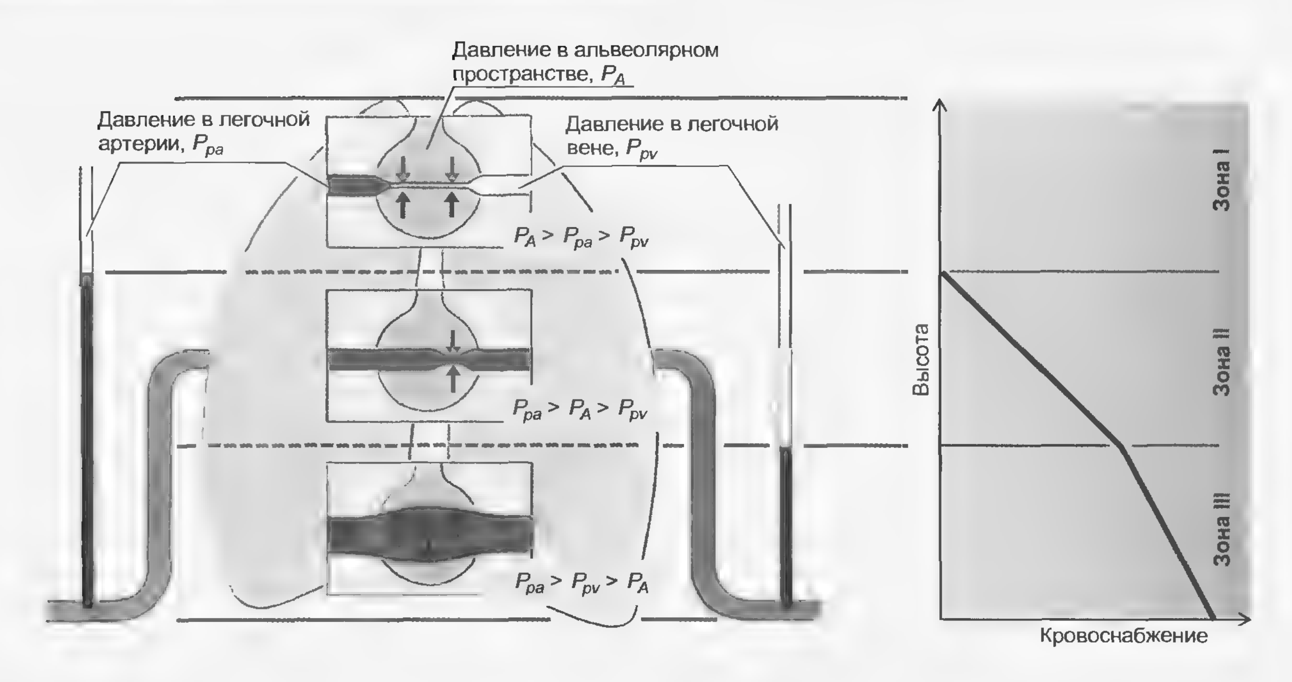


Рис. 67.3. Распределение кровоснабжения, зависящее от силы тяжести в вертикальном положении легкого. Перфузионное давление не достигает пика (зона I). В зоне II происходит компрессия капилляров так, что перфузия зависит от разности ($P_{pa} - P_A$), но не от P_{pv}. В зоне III господствуют нормальные перфузионные отношения. Относительно высокое кровяное давление расширяет капилляры

давления (см. рис. 67.3). В горизонтальном положении тела участки, оказывающиеся внизу, снабжаются кровью больше, чем находящиеся сверху, однако различия выражены меньше из-за незначительной разницы по высоте. Повышение давления в легочной артерии при физической работе ведет к уменьшению зоны I и тем самым к снятию разницы в кровоснабжении. Эти региональные различия кровоснабжения влияют на эффективность легочного газообмена.

Резюме

1. В противоположность системе большого круга кровообращения давление крови в сосудах малого круга кровообращения очень низкое.

2. Сопротивление сосудов легких определяется двумя пассивными факторами. В первом случае при повышении внутрисосудистого давления увеличивается просвет сосудов, по которым кровь текла и до этого. Во втором случае при повышении давления открываются сосуды, которые в нормальных условиях закрыты.

3. Кроме пассивных факторов сопротивление сосудов определяется активными факторами. Снижение парциального давления O_2 в альвеолах ведет к констрикции кровеносных сосудов – гипоксической пульмональной вазоконстрикции.

4. Сила тяжести действует так, что кровяное давление в верхних участках легких меньше, чем в нижних. У человека в вертикальном положении тела с распрямленной грудной клеткой легочный кровоток практически линейно уменьшается в направлении снизу вверх, достигая очень низких значений в области верхушек легких, в которых капиллярное давление крови ниже, чем альвеолярное.

Вопросы для повторения

1. Что и как определяет величину просвета сосудов в легком? Назовите три сосудистые зоны.

2. Какое сопротивление потоку крови оказывают легочные сосуды?

3. Охарактеризуйте механизмы пассивных и активных изменений сопротивления потоку крови.

4. Охарактеризуйте региональные различия легочного кровотока.



ВЕНТИЛЯЦИЯ, ПЕРФУЗИЯ И ГАЗООБМЕН

Поступление O_2 в легкие и выделение CO_2 могут быть определены из данных о вентиляции и составе выдыхаемого воздуха. По поступлению и концентрации O_2 в артериальной и смешанно-венозной крови можно рассчитать объемную скорость кровотока.

68.1. РАСЧЕТ ПОСТУПЛЕНИЯ O_2 И ВЫДЕЛЕНИЯ CO_2

Анализ выдыхаемого воздуха позволяет рассчитать поступление O_2 и выделение CO_2. С каждым литром воздуха мы вдыхаем около 170 мл O_2 (STPD). Часть кислорода попадает в альвеолярное пространство и оттуда в кровь, так что выдыхаемый воздух при нормальном дыхании в покое содержит еще около 130 мл O_2 на 1 л. Если вентиляция при неменяющемся поступлении O_2 в кровь повышается, то выдыхается даже еще большее его количество. Если, наоборот, потребность организма в кислороде увеличивается, но повышение вентиляции в одинаковой мере не происходит, то потребляется большее количество O_2 из вдыхаемого воздуха.

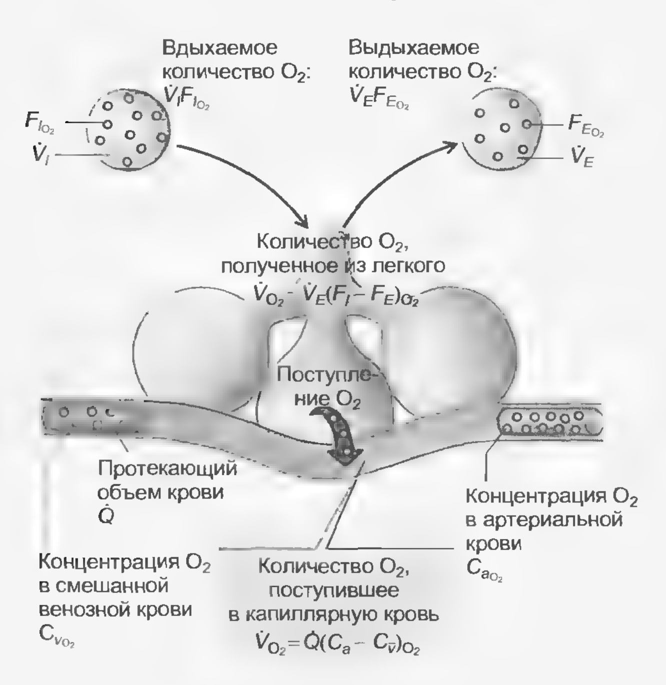


Рис. 68.1. Балансы поступления O_2 с дыханием и поступлением O_2 в кровь легочных капилляров. Количество O_2 ($\dot{V}_{O_2}$), поступившее в легкие из дыхательного воздуха в единицу времени, равно разности между количеством O_2 во вдыхаемом ($\dot{V}_I F_{I_{O_2}}$) и выдыхаемом воздухе ($\dot{V}_E F_{E_{O_2}}$). Так как вентиляция на вдохе ($\dot{V}_I$) и выдохе ($\dot{V}_E$) близки, эту разность можно представить через упрощенное отношение уравнения 68.1. $\dot{V}_{O_2}$ определяет поступление O_2 в объем крови, протекающей по легочным капиллярам в единицу времени ($\dot{Q}$ — минутный объем), при этом концентрация O_2 от смешанно-венозного ($C_{\bar{v}_{O_2}}$) к артериальному значению ($C_{a_{O_2}}$) увеличивается. Если измеряют $\dot{V}_{O_2}$ и $(C_a - C_v)_{O_2}$, то можно определить минутный объем сердца $\dot{Q}$ (принцип Фика, уравнение 68.8)

Важное соотношение между **вентиляцией** $\dot{V}_E$ (измеренной на выдохе), **поступлением O_2 или $\dot{V}_{O_2}$** (количество O_2, поступившее за единицу времени) и **экспираторным составом газа** можно выразить благодаря следующему уравнению (см. рис. 68.2):

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E (F_I - F_E). \qquad (68.1)$$

где F_I и F_E фракции O_2 во вдыхаемом или выдыхаемом воздухе.

Для **выделения CO_2** (выделенное количество CO_2 за единицу времени, $\dot{V}_{CO_2}$) подходит аналогичное соотношение (причем инспираторная фракция CO_2, F_{ICO_2}, равна нулю):

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_E F_{E_{CO_2}}. \qquad (68.2)$$

Объемная скорость легочной вентиляции, или просто вентиляция, представляющая собой объем газа, вдыхаемого или выдыхаемого за единицу времени, определяется из дыхательного объема (V_T) и **частоты дыхания** (f_R):

$$\dot{V}_E = V_T f_R. \qquad (68.3)$$

Инспираторный и экспираторный объемы (дыхательный объем в BTPS-условиях) практически одинаковы. Незначительные различия возникают из того, что выделение CO_2, как правило, несколько меньшее, чем поступление O_2 ($RQ < 1$), т.е. выдыхается несколько меньший объем CO_2, чем вдыхается O_2. При дальнейшем рассмотрении необходимо пренебречь этими различиями, которые могут быть учтены благодаря вводу так называемой **азотной коррекции**; V_T характеризует дыхательный объем, измеренный на выдохе. Соответствующие различия существуют между инспираторной и экспираторной вентиляциями, которые, однако, как крайне незначительные не должны приниматься во внимание. Вместо символа «$\dot{V}_I$» для вентиляции чаще употребляется символ «$\dot{V}_E$». Он подразумевает, что вентиляция большей частью измеряется на выдохе, например, благодаря сбору выдыхаемого воздуха в спирометр (рис. 68.1).

При использовании уравнений 68.1 и 68.2 должны учитываться условия измерения. Так, $\dot{V}_{O_2}$ и $\dot{V}_{CO_2}$ вводились в STPD, а $\dot{V}_E$ — в BTPS. С учетом уравнений 64.7, 64.9 и 64.11 эти пересчеты могут быть внесены в уравнения 68.1 и 68.2 и фракция F может быть заменена парциальным давлением P (которое при дальнейшем рассмотрении газообмена является предпочтительным). Отсюда получается

$$\dot{V}_{O_2} = \frac{1}{115}\dot{V}_E (P_I - P_E)_{O_2}; \qquad (68.4)$$

$$\dot{V}_{CO_2} = \frac{1}{115}\dot{V}_E (P_E)_{CO_2} \qquad (68.5)$$

(в формулах следующая размерность: $\dot{V}_{O_2}$ и $\dot{V}_{CO_2}$ в 1 $л_{STPD}$; $\dot{V}_E$ в 1 $л_{BTPS}$; P в кПа; число 115 имеет размерность в килопаскалях и обладает иным значением, если P измеряется в других единицах).

Уравнения 68.4 и 68.5 демонстрируют простой путь измерения важных величин **поступления O_2** ($\dot{V}_{O_2}$) и **выделения CO_2** ($\dot{V}_{CO_2}$) в легких. Нужно только собрать выдыхаемый воздух (смешанный выдыхаемый газ) и в нем измерить фракции O_2 и CO_2 или их парциальное давление. Вентиляция (объем дыхания за единицу времени, или объемная скорость вентиляции, $\dot{V}_E$) — собранный объем газа за единицу времени.

68.2. ИЗМЕРЕНИЕ МИНУТНОГО ОБЪЕМА СЕРДЦА ПО ПРИНЦИПУ ФИКА

Кислород, вдыхаемый в легкие, поступает в протекающую по капиллярам легких кровь (см. рис. 68.1). Только очень маленькая часть кислорода (самое большее несколько процентов) используется само́й легочной тканью. Из-за поступления O_2 в альвеолы кровь в легочных венах имеет более высокую концентрацию кислорода, чем в легочной артерии. Кровь в правом сердце представляет собой смесь венозного обратного потока из всех органов — это **смешанная венозная кровь** (индекс «$\bar{v}$», см. ниже). Кровь в легочных венах по составу практически одинакова с той, что находится в какой-либо периферической артерии (индекс «a»). Итак, если $\dot{Q}$ представляет собой кровоснабжение легочных капилляров (иначе, объемная скорость кровотока, или объем крови, проходящей через легкие за единицу времени) и если C_{aO_2} и $C_{\bar{v}O_2}$ — артериальная и смешанная венозная концентрации O_2, то будет действительным следующий баланс массы (см. рис. 68.1):

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q}(C_a - C_{\bar{v}})_{O_2}. \qquad (68.6)$$

Для CO_2 будет действительно соответственно

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{Q}(C_{\bar{v}} - C_a)_{CO_2}. \qquad (68.7)$$

Кровоснабжение легочных капилляров $\dot{Q}$ в нормальных условиях приблизительно соответствует минутному объему сердца, *HZV*. Практическое значение уравнения 68.6 в том, что оно позволяет измерить **минутный объем сердца** на основе измерения поступления O_2 и артериально-венозной разницы его концентрации (**принцип Фика**):

$$HZV = \frac{\dot{V}_{O_2}}{(C_a - C_{\bar{v}})_{O_2}}. \qquad (68.8)$$

Если получение кислорода $\dot{V}_{O_2}$ измеряется в $мл_{STPD} \times мин^{-1}$ и *HZV* должно рассчитываться в литрах крови в минуту ($л \cdot мин^{-1}$), то можно вывести концентрации C_a и $C_{\bar{v}}$ в $мл_{STPD}$ в 1 л крови ($мл_{STPD} \cdot л^{-1}$). При известной частоте сокращения сердца (пульсе) можно также рассчитать из уравнения 68.8 **систолический объем**. (Этим методом Адольфу Фику в 1872 г. впервые удалось измерить систолический объем с достаточной точностью.)

Для измерения C_a можно взять артериальную кровь из какой-либо артерии большого круга кровообращения, так как концентрация O_2 по пути от легкого к артериям не изменяется. По-другому дело обстоит со смешанной венозной кровью. Так как отдельные органы в различной степени потребляют O_2 (см. табл. 74.1), ее состав от органа к органу очень различен. Кровь от всех этих органов смешивается только в правом желудочке, именно из него должна браться проба смешанной венозной крови для измерения $C_{\bar{v}}$. На практике взятие этой пробы осуществляется через катетер, введенный в легочную артерию. Типичные значения для *HZV* при физическом покое представлены в табл. 72.1, а для концентрации O_2 в табл. 72.1. Баланс массы принципа Фика может также применяться для измерения получения O_2 отдельным органом, причем вместо смешанной венозной может измеряться органо-венозная концентрация O_2.

Уравнение 68.8 предполагает, что все измеряемые величины были измерены в одно время. Если это невозможно, то они не должны изменяться во время общего измерения. Это требование состояния равновесия (steady-state) для O_2 можно хорошо выполнить, так как емкость всех систем, удерживающих O_2 (накопителя O_2), заполнение или опустошение которых при переходе в новое состояние равновесия происходит быстро, крайне незначительна. Для CO_2 емкость накопителя значительно выше, а достижение steady-state продолжается намного дольше. При этом нельзя быть уверенным, что величины в течение измерения не будут меняться. По этой причине принцип Фика применяют для O_2, а не для CO_2.

68.3. ДЫХАТЕЛЬНЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ

Отношение выделения CO_2 и поступления O_2 называется **дыхательным коэффициентом, *RQ***:

$$RQ = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}}. \qquad (68.9)$$

Его можно определить в пробах газа или крови с помощью уравнений 68.1, 68.2 и 68.6.

$$RQ = \frac{(C_{\bar{v}} - C_a)_{CO_2}}{(C_a - C_{\bar{v}})_{O_2}}. \qquad (68.10)$$

Поступление O_2 и выделение CO_2 легкими будет одинаково с аналогичными показателями у клеток при обмене веществ, только если организм находится в состоянии равновесия (steady-state), т. е. только тогда легочный *RQ*, измеренный в выдыхаемом воздухе, будет

одинаковым с RQ обмена веществ, который определяется дыханием клеток. Отклонение этих коэффициентов особенно наблюдается при изменении вентиляции.

68.4. МЕРТВОЕ ПРОСТРАНСТВО И АЛЬВЕОЛЯРНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ

Легочная вентиляция в целом не обеспечивает обновления альвеолярного воздуха и тем самым газообмен, так как включает и вентиляцию мертвого пространства, которое не принимает участие в газообмене. Эту задачу выполняет альвеолярная вентиляция, которую нелегко измерить. Ее участие в газообмене может быть оценено на основе значений парциальных давлений O_2 и CO_2 в артериальной крови, особенно на основе артериального P_{CO_2}.

68.4.1. Анатомическое мертвое пространство

Воздухоносные пути образуют анатомическое мертвое пространство. К воздухоносным дыхательным путям, в которых не совершается газообмен, принадлежат ротовая полость, нос, гортань, глотка, трахея, бронхи до конечных бронхиол (bronchioli terminales). Они называются **анатомическим мертвым пространством**. Оно «мертво» для газообмена, однако выполняет существенные задачи по обогреванию и увлажнению, а также очищению вдыхаемого воздуха.

68.4.2. Легочный газообмен

Теперь необходимо рассмотреть, что происходит при вдохе объема воздуха в результате дыхательного движения (рис. 68.2). Перед вдохом дыхательные пути заполнены воздухом из альвеолярного пространства (альвеолярный газ), находящимся в них в результате последнего выдоха (см. рис. 68.2, *1*). Если дыхательный объем V_T поступает только в результате вдоха свежего воздуха, то в альвеолярное пространство попадает прежде всего альвеолярный воздух, который находился в мертвом пространстве (объем V_D), и только в виде остатка ($V_T - V_D$) в альвеолы поступает свежий воздух. Остальная часть свежего воздуха остается в мертвом пространстве. Только альвеолярная часть дыхательного объема, $V_{TA} = V_T - V_D$, смешивается с альвеолярным воздухом (см. рис. 68.2, *3*), и таким образом осуществляется вентиляция альвеолярного пространства атмосферным воздухом. Объем воздуха мертвого пространства опять выдыхается не измененным (см. рис. 68.2, *4*). Альвеолярная вентиляция $\dot{V}_A$ равна легочной вентиляции $\dot{V}_E$ за вычетом вентиляции мертвого пространства ($\dot{V}_D = V_D f_R$). Таким образом,

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D. \qquad (68.11)$$

68.4.3. Альвеолярная вентиляция

Состав альвеолярного воздуха точно также зависит от альвеолярной вентиляции, как это представлено в уравнении 68.4 для выдыхаемого воздуха и легочной вентиляции,

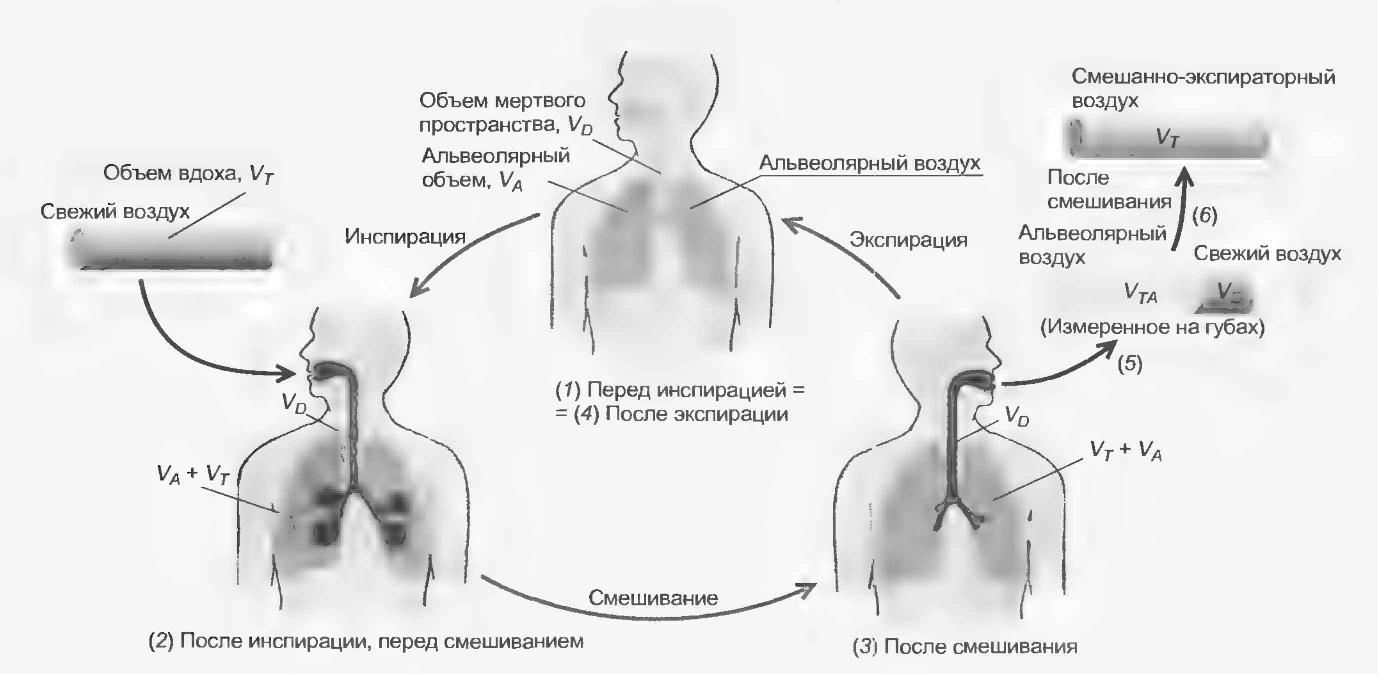


Рис. 68.2. Альвеолярный и выдыхаемый воздух. Перед инспирацией (*1*) альвеолярное и мертвое пространства заполняются (от последней экспирации) альвеолярным воздухом. После инспирации (2) дыхательного объема V_T альвеолярное пространство расширяется на величину V_T. Часть свежего воздуха ($V_T - V_D = V_{TA}$), поступившего при вдохе, достигло альвеолярного пространства, остаток (V_D) находится в мертвом пространстве. Часть свежего воздуха, достигшего альвеолярного пространства, смешивается (во время инспирации) с альвеолярным воздухом (*3*), что освежает последний. При экспирации выдыхается, прежде всего, воздух мертвого пространства (V_D, свежий воздух), потом альвеолярный воздух (V_{TA}) (*5*). Смесь обеих частей образует смешанно-экспираторный воздух (*6*). Концентрация газов в легком является в конце экспирации (*4*) одинаковой, как перед инспирацией (*1*) (см. рис. 68.4). Так как во время общего дыхательного цикла O_2 диффундирует в кровь, а CO_2 из крови в альвеолярное пространство, освеженный альвеолярный газ (*3*) опять теряет O_2 и обогащается CO_2

$$\dot{V}_{O_2} = \frac{1}{115}\dot{V}_A(P_I - P_A)_{O_2} \qquad (68.12)$$

и для CO_2

$$\dot{V}_{CO_2} = \frac{1}{115}\dot{V}_A(P_A)_{CO_2}. \qquad (68.13)$$

Чем интенсивнее осуществляется альвеолярная вентиляция, тем «свежее» будет альвеолярный воздух. Это значит, что его состав будет более сходным с составом вдыхаемого атмосферного воздуха. Этот простой, но для понимания газообмена внешне важный фактор, становится особенно хорошо понятным при решении уравнений 68.12 и 68.13 по значениям парциальных давлений в альвеолярном воздухе:

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - 115 \cdot \dot{V}_{O_2} / \dot{V}_A; \qquad (68.14)$$

$$P_{A_{CO_2}} = 115 \cdot \dot{V}_{CO_2} / \dot{V}_A. \qquad (68.15)$$

Отношения между альвеолярными парциальными давлениями O_2 и CO_2, с одной стороны, и альвеолярной вентиляцией, с другой, представлены графически на рис. 68.3 и имеют вид гипербол.

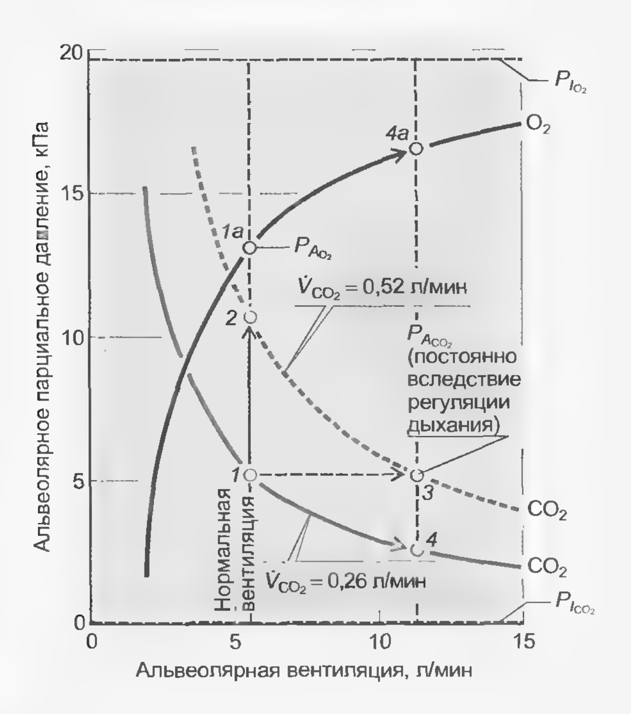


Рис. 68.3. Парциальные давления O_2 и CO_2 в альвеолярном воздухе. Альвеолярная вентиляция и обмен веществ. Кривые показывают три важнейших фактора:

при постоянном обмене веществ (линии, зеленые для CO_2, оранжевая для O_2), но при повышении альвеолярной вентиляции (абсцисса) альвеолярный воздух становится «свежее», т.е. P_{CO_2} снижается, а P_{O_2} повышается. Исходя из значения дыхания покоя (*1* для CO_2 и *1a* для O_2), при удвоении $\dot{V}_A$ альвеолярное P_{CO_2} уменьшается наполовину (*1* → *4*), а альвеолярное P_{O_2} повышается так (*1* → *4a*), что расстояние точки на кривой, соответствующее его инспираторному значению ($P_{I_{O_2}}$), уменьшается наполовину;

при повышении обмена веществ (пунктирная зеленая линия, $\dot{V}_{CO_2}$ повысилась вдвое) удваивается также альвеолярное P_{CO_2}, если альвеолярная вентиляция остается неизменной (*1* → 2);

in vivo, напротив, при повышении обмена веществ $\dot{V}_A$ в результате регуляции дыхания увеличивается приблизительно в равной мере с продукцией CO_2, так что альвеолярное P_{CO_2} практически не меняется (*1* → *3*)

68.4.4. Формула Бора для мертвого пространства

Рис. 68.2 демонстрирует, какие концентрации газа могут быть измерены во время выдоха во рту испытуемого. Прежде всего, выдыхается свежий воздух (концентрация F_I, объем V_D), потом альвеолярный (концентрация F_A, объем $V_T - V_D$). Смесь обеих порций не изменяет общее количество газа в выдыхаемом воздухе (концентрация F_E), так что действителен следующий баланс массы:

$$V_D F_I + (V_T - V_D) F_A = V_T F_E. \qquad (68.16)$$

Применительно к фракции CO_2 в воздухе мертвого пространства действительно уравнение

$$V_D = V_T \left(\frac{F_A - F_E}{F_A} \right)_{CO_2}. \qquad (68.17)$$

Эта формула Бора для объема анатомического мертвого пространства может быть представлена и применительно к фракции O_2 и действительна для парциальных давлений, которые пропорциональны фракциям (см. уравнение 64.7):

$$\frac{V_D}{V_T} = \left(\frac{P_E - P_A}{P_I - P_A} \right)_{O_2} = \left(\frac{P_A - P_E}{P_A} \right)_{CO_2}. \qquad (68.18)$$

Итак, для измерения объема анатомического мертвого пространства необходимо наряду со смешанно-экспираторным воздухом также получить альвеолярный. Его получают приближенно как последнюю порцию выдыхаемого воздуха (см. рис. 68.2, *5*).

У здоровых людей объем мертвого пространства (V_D) достигает около 150 мл. При спокойном дыхании (V_T = 0,5 л) это одна часть от 30 % дыхательного объема (табл. 68.1) или 5 % от функциональной остаточной емкости (*FRC*, см. табл. 65.1). Из произведения нормальных значений объема мертвого пространства V_D и частоты дыхания f_R рассчитывается вентиляция мертвого пространства, которая равна 2,4 $л_{BTPS} \cdot мин^{-1}$, т.е. также приблизительно 30 % легочной вентиляции $\dot{V}_E$ или приблизительно 8 л · мин$^{-1}$. Нормальная альвеолярная вентиляция соответствует тогда легочной вентиляции за вычетом вентиляции мертвого пространства, что приблизительно равно 5,6 $л_{BTPS} \cdot мин^{-1}$ (см. табл. 68.1).

Объем мертвого пространства незначительно зависит от глубины и частоты дыхания, что, с одной стороны, имеет чисто механические причины, а с другой, основывается на нервной регуляции просвета бронхов. Важнее, разумеется, представить себе, что каждое повышение частоты дыхания (f_R) повышает вентиляцию мертвого пространства. При постоянной легочной вентиляции это означает, что альвеолярная вентиляция ($\dot{V}_A$) понижается в пользу вентиляции мертвого пространства (см. уравнение 68.11), так что $P_{A_{O_2}}$ снижается (см. уравнение 68.14), а $P_{A_{CO_2}}$ повышается (см. уравнение 68.15). Эта форма быстрого ровного, но не глубокого дыхания часто наблюдается у пациентов с острой легочной недостаточностью или при очень болез-

Таблица 68.1

Нормальные значения, характеризующие дыхание и газообмен у молодых людей со здоровыми легкими в состоянии физического покоя. Данные имеют значительный разброс. Дыхание воздухом, P_B = 100 кПа. Параметры, характеризующие газы крови, см. в табл. 72.1

Параметр	Символ	Нормальное значение	Единицы измерения
Поступление O_2	$\dot{V}_{O_2}$	0,31	$л_{STPD} \cdot мин^{-1}$ = =14 ммоль · $мин^{-1}$
Выделение CO_2	$\dot{V}_{CO_2}$	0,26	$л_{STPD} \cdot мин^{-1}$ = =12 ммоль · $мин^{-1}$
Респираторное частное	RQ	0,84	—
Дыхательный объем	V_T	0,5	$л_{BTPS}$
Объем мертвого пространства	V_D	0.15	$л_{BTPS}$ (в покое ≈ ≈ 30 % от V_T)
Частота дыхания	f_R	16	$мин^{-1}$
Объемная скорость дыхания (измеренная на выдохе)	$\dot{V}_E$	8	$л_{BTPS} \cdot мин^{-1}$
Альвеолярная вентиляция	$\dot{V}_A$	5,6	$л_{BTPS} \cdot мин^{-1}$
Вентиляция мертвого пространства	V_D	2,4	$л_{BTPS} \cdot мин^{-1}$
Смешанно-экспираторная фракция O_2	$F_{E_{O_2}}$	0,163	—
Смешанно-экспираторная фракция CO_2	$F_{E_{CO_2}}$	0,040	—
Альвеолярное P_{O_2}	$P_{A_{O_2}}$	13,3	кПа = 100 мм рт. ст.
Альвеолярное P_{CO_2}	$P_{A_{CO_2}}$	5.3	кПа = 40 мм рт. ст.
Сердечно-временной объем (минутный объем)	$\dot{Q}$	6,2	л · $мин^{-1}$

ненном ранении ребер. Наоборот, медленное и глубокое дыхание (при одинаковом $\dot{V}_E$) ведет к повышению альвеолярной вентиляции (гипервентиляция) со снижением альвеолярного (и артериального) P_{CO_2}.

68.5. ИЗМЕРЕНИЕ ПАРЦИАЛЬНЫХ ДАВЛЕНИЙ ГАЗОВ O_2 И CO_2 В АЛЬВЕОЛЯРНОМ ВОЗДУХЕ

Если измерить $\dot{V}_{O_2}$ и $\dot{V}_{CO_2}$, а также альвеолярную вентиляцию, то из уравнений 68.14 и 68.15 можно рассчитать парциальные давления O_2 и CO_2 в альвеолярном воздухе. Для состояния физического покоя из нормальных значений следуют значения, представленные в табл. 68.1: $P_{A_{O_2}}$ = 13,3 кПа (100 мм рт. ст.) и $P_{A_{CO_2}}$ = = 5,3 кПа (40 мм рт. ст.).

Но, как правило, данные, полученные при измерении альвеолярной вентиляции, недостаточно точны, поэтому предпочитают измерять парциальные давления O_2 и CO_2 в альвеолярном воздухе непосредственно в конце нормального или углубленного выдоха.

68.6. ИДЕАЛЬНО-АЛЬВЕОЛЯРНОЕ ПАРЦИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ O_2

Данное название и величина идеально-альвеолярного парциального давления O_2 не соответствуют, однако, истинному значению, так как, с одной стороны, пар-

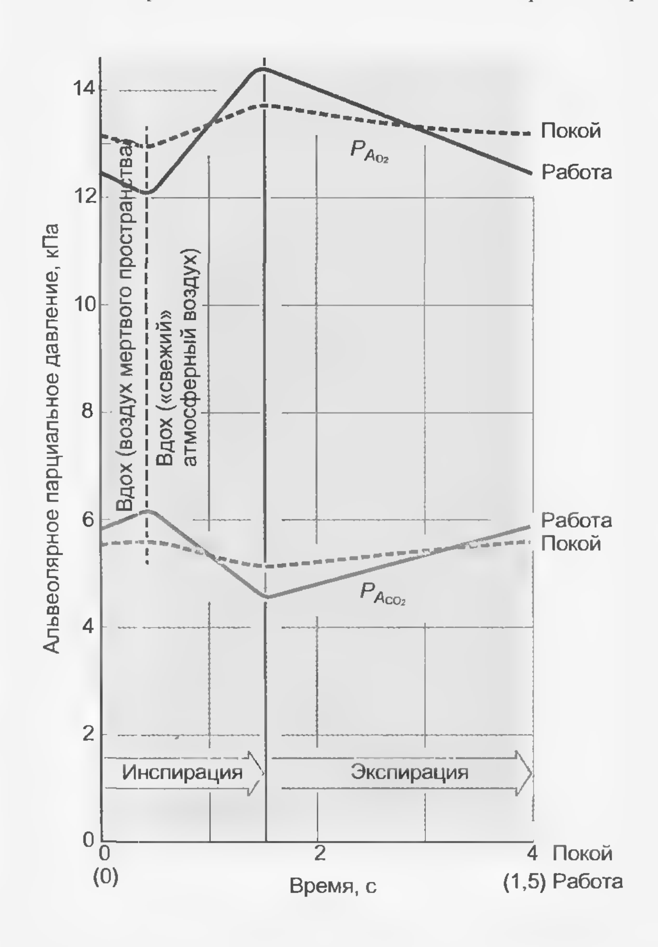


Рис. 68.4. Колебания альвеолярных парциальных давлений CO_2 и O_2 в период дыхательного цикла. В конце экспирации альвеолярный воздух заполняет мертвое пространство (рис. 68.2, *1* и *4*). Во время инспирации из-за вдоха воздуха мертвого пространства $P_{A_{CO_2}}$ увеличивается, но потом снижается, так как «свежий» воздух достигает альвеолы. Во время экспирации $P_{A_{CO_2}}$ увеличивается, так как CO_2 из крови поступает в альвеолярное пространство. Изменения $P_{A_{O_2}}$ — зеркальное отображение изменений $P_{A_{CO_2}}$. В то время как в покое амплитуда колебаний парциального давления O_2 и CO_2 не превышает 0,3—0,4 кПа (пунктирные кривые), она при физической работе сильно увеличивается (пересекающиеся кривые), так как поступление O_2 в кровь и выделение CO_2 в альвеолярный воздух увеличиваются, что приводит к изменению концентрации газов в альвеолярном воздухе. Следует обратить внимание, что временная шкала для покоя и работы разная

циальные давления O_2 и CO_2 в альвеолярном воздухе служат причиной дыхательных циклов (рис. 68.4), а с другой, в различных участках легких их значения неодинаковы. Далее показан один из путей определения среднего парциального давления газа в альвеолярном воздухе.

Из-за хороших диффузионных свойств CO_2 и отвесного характера кривой связывания CO_2 в крови P_{CO_2} артериальной крови является хорошей мерой для усредненного альвеолярного P_{CO_2}. Для O_2 это не выполняется. Однако, чтобы надежнее установить среднее значение и для альвеолярного P_{O_2}, рассчитывают идеально-альвеолярное парциальное давление O_2 с помощью артериального P_{CO_2} ($P_{a_{CO_2}}$). Из деления уравнения 68.13 на уравнение 68.12 получается, принимая во внимание уравнение 68.9, так называемое уравнение альвеолярного воздуха

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - \frac{P_{A_{CO_2}}}{RQ}. \qquad (68.19)$$

Если заменить в нем $P_{A_{CO_2}}$ на $P_{a_{CO_2}}$, то получим идеальное альвеолярное давление O_2 $P_{Ai_{O_2}}$.

$$P_{Ai_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - \frac{P_{a_{CO_2}}}{RQ}. \qquad (68.20)$$

которое является значением альвеолярного P_{O_2}. (Также в этом уравнении пренебрегли для краткости «азотной корректурой».)

68.7. ХАРАКТЕРИСТИКА НОРМАЛЬНОЙ И ИЗМЕНЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

Не легочная вентиляция, а только альвеолярная вентиляция ($\dot{V}_A$) определяет парциальные давления CO_2 и O_2 в альвеолярном воздухе и тем самым парциальные давления этих газов в артериальной крови. Состояние нормальной или измененной альвеолярной вентиляции характеризуют также по величине P_{CO_2} в артериальной крови ($P_{a_{CO_2}}$):

нормовентиляция, или нормальная альвеолярная вентиляция, подразумевает нормальные значения $P_{a_{CO_2}}$ (у женщин 5,07 ± 0,3 кПа, у мужчин 5,47 ± 0,3 кПа);

гипервентиляция подразумевает, что альвеолярная вентиляция превысила потребности обмена веществ, так что $P_{a_{CO_2}}$ стала ниже нормального уровня;

гиповентиляция подразумевает, в противоположность предыдущему, что значение $P_{a_{CO_2}}$ превысило нормальный уровень.

Чисто описательно и без ссылки на газообмен или газы крови можно ввести ряд понятий для характеристики типа дыхания: эйпноэ (нормальное спокойное дыхание), гиперпноэ (повышенный минутный объем дыхания), тахипноэ (частота дыхания увеличена) и апноэ (остановка дыхания). Терминами «диспноэ» и «ортопноэ» обозначают субъективно испытываемую потребность дыхания.

Итак, гипер- и гиповентиляция позволяют установить границу нижне-нормального или верхне-нормального артериального P_{CO_2}. Это зависит, естественно, от ситуации, в которой пациент дышит воздухом. Интоксикацию летучими веществами в клинике лечат тем, что подача CO_2 во вдыхаемом воздухе искусственно повышается. Это стимулированное CO_2 «гиперпноэ» называется во многих учебниках токсикологии гипервентиляционной терапией. Это выражение неправильно потому, что гипервентиляция характеризуется понижением, а не повышением $P_{a_{CO_2}}$.

По **причинам гиповентиляции** можно классифицировать нарушения механики дыхания (например, кифосколиоз или превышение веса; повышение сопротивления дыханию; обструктивное апноэ сна), нейромышечной системы дыхания (нарушения в области спинного мозга, респираторных нервов или мышц) или дыхательных побуждений (нарушение периферических хеморецепторов или нарушений в области ствола мозга). **Гипервентиляция** тоже может вызываться разнообразными причинами. Наряду с воспалениями дыхательных путей принимаются во внимание гипоксемия, гипотензия, ацидоз, неврологические заболевания и интоксикации, а также психические причины. Итак, точное освещение причин необходимо при обоих синдромах.

Резюме

1. Анализ выдыхаемого воздуха позволяет рассчитать поступление O_2 и выделение CO_2.

2. Соотношение между вентиляцией $\dot{V}_E$ (измеренной на выдохе), поступлением O_2 или $\dot{V}_{O_2}$ (количество O_2, поступившее за единицу времени) и экспираторным составом газа определяется уравнением $\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E(F_I - F_E)$.

3. Объемная скорость легочной вентиляции, или просто вентиляция, представляющая собой объем газа, вдыхаемого или выдыхаемого за единицу времени, определяется большей частью из дыхательного объема (V_T) и частоты дыхания (f_R) как $\dot{V}_E = V_T f_R$.

4. Минутный объем сердца можно измерить по принципу Фика.

5. Отношение выделения CO_2 и поступления O_2 называется дыхательным коэффициентом.

6. Легочная вентиляция в целом не обеспечивает обновления альвеолярного воздуха и тем самым – газообмен, так как включает и вентиляцию мертвого пространства, которое не принимает участие в газообмене. Эту задачу выполняет альвеолярная вентиляция.

Вопросы для повторения

1. Как по принципу Фика можно измерить минутный объем сердца?

2. Охарактеризуйте альвеолярную вентиляцию.

3. Что представляет собой формула Бора для объема анатомического мертвого пространства?

4. Что такое идеально-альвеолярное парциальное давление O_2?

5. Дайте характеристику нормальной и измененной вентиляций.



ТРАНСПОРТ ГАЗОВ КРОВЬЮ

Кровь транспортирует кислород из легких в ткани и удаляет оттуда углекислый газ. Из-за незначительной физической растворимости O_2 транспортируется, в основном, со своим транспортным протеином гемоглобином (Hb), на котором четыре атома железа в геме обратимо связываются с кислородом ($Hb + O_2 = HbO_2$). Это взаимодействие демонтируется кривой связывания O_2. Ряд факторов, таких как CO_2, pH, температура и 2,3-бифосфоглицерат, влияют на аффинность Hb к O_2. CO_2 также транспортируется химически связанным как в форме HCO_3^-, так и посредством образования карбамата с Hb. Кривая связывания CO_2 в отличие от кривой связывания HbO_2 не имеет максимума в виде выхода на плато.

69.1. ФИЗИЧЕСКИЙ РАСТВОР ГАЗОВ КАК ПРОМЕЖУТОЧНАЯ СТУПЕНЬ

Кислород и углекислый газ переносятся в крови частично в физически растворенном виде. Физическое растворение O_2 и CO_2 подчиняется закону Генри, согласно которому количество растворенного в жидкости газа пропорционально его парциальному давлению. Поэтому содержание физически растворенного O_2 в крови крайне мало. Растворимость CO_2 приблизительно в 20 раз выше. Из-за небольшой растворимости количества O_2 и CO_2, которые транспортируются кровью в физически растворенном виде, очень незначительны. Их величины сильно отстают от химически связанных количеств. Несмотря на это, физически растворенные газы необходимы, так как только в этой форме они поступают через альвеолярную мембрану, перемещаются к транспортерам в крови и поступают из тканей в кровь. Таким образом, физический раствор представляет собой необходимую промежуточную ступень для каждой молекулы газа, которая транспортируется с кровью.

69.2. ХИМИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ O_2 В КРОВИ

Кислород в эритроцитах крови обратимо связан с гемоглобином, представляющим собой транспортный протеин для O_2. Кривая связывания O_2 характеризуется S-образной формой, которая благоприятна как для связывания O_2 в капиллярах легких, так и для его отдачи в тканях. При парциальном давлении O_2 в артериальной крови почти весь общий гемоглобин нагружен кислородом, а при парциальном давлении в венозной крови — только частично. На сродство гемоглобина к O_2 могут влиять многочисленные факторы.

69.2.1. Кривая связывания O_2 в крови

Если брать пробы крови с различными концентрациями кислорода, то при достижении равновесия между газом и кровью можно измерить P_{O_2} газа и содержание O_2 в крови и получить кривую связывания O_2 крови (рис. 69.1), которая отражает отношение между концентрацией O_2 (общее количество O_2 на объем крови) и парциальным давлением O_2. Только незначительная часть общего O_2 физически растворена. Эта часть увеличивается линейно с увеличением P_{O_2} (закон Генри, см. уравнение 64.12). Напротив, бóльшая часть O_2 химически связана. Максимальное значение количества химически связанного O_2 называется **кислородной емкостью крови**. Химическое связывание обратимо. При уменьшении P_{O_2} кислород переходит из связанного состояния в плазму (см. рис. 69.1).

69.2.2. Гемоглобин связывает O_2, не окисляясь

Кислород в крови химически связан с гемоглобином. Гемоглобин — это хромопротеид, который состоит из глобина и четырех молекул гема (рис. 69.2, *а*). В 98 % случаев глобин взрослых (HbA_1) состоит из двух α- и двух β-субъединиц, каждая из которых несет одну молекулу гема (рис. 69.2, *б*). Молекулярная масса каждой цепи равняется около 16 100 Да, поэтому тетрамер молекулы гемоглобина (т. е. молекула, состоящая из четырех субъединиц) имеет молекулярную массу

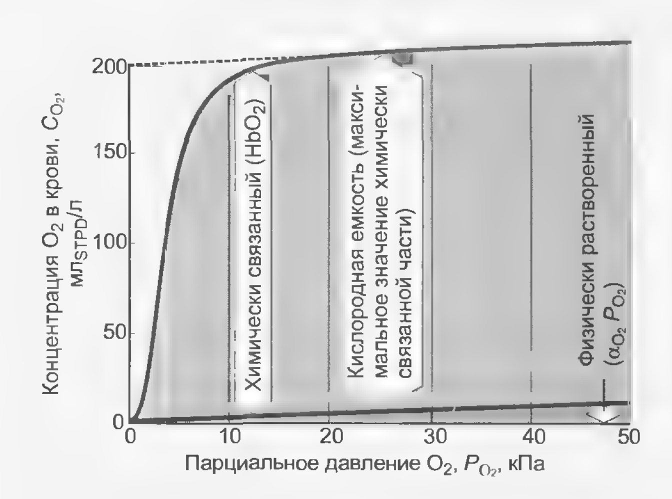


Рис. 69.1. Кривая связывания O_2 гемоглобином крови. Нанесена концентрация O_2 (C_{O_2}) относительно парциального давления O_2 (P_{O_2}). Концентрация O_2 состоит из двух частей: физически растворенного и химически связанного (с гемоглобином) O_2, количество которого ограничено верхним пограничным значением насыщения гемоглобина (кислородная емкость крови)



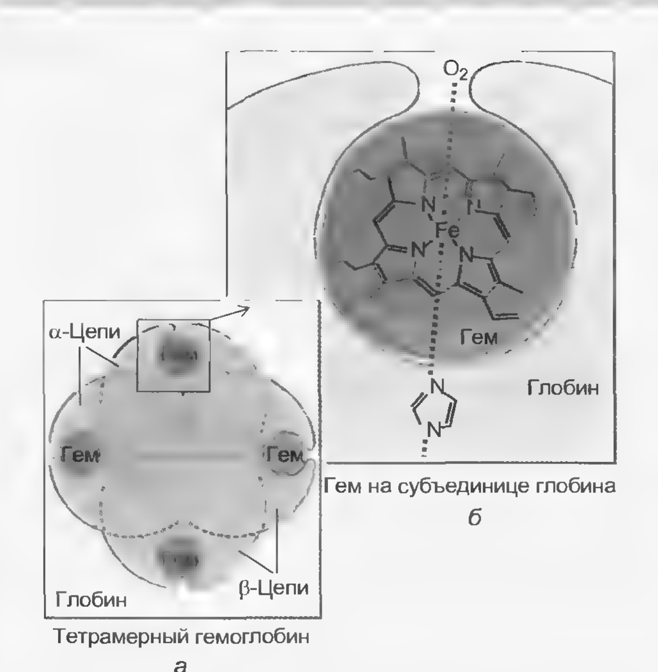


Рис. 69.2. Схема молекулы гемоглобина. (*а*) Тетрамер гемоглобина взрослого человека (HbA_1) с четырьмя субъединицами, две α- и две β-цепи, каждая из которых несет молекулу гема. (*б*) Гем состоит из одного кольца протопорфирина, а оно — из четырех пиррольных колец, которые с помощью метиновых мостиков связаны друг с другом и несут характерные боковые группы. Для обратимого связывания O_2 решающим является атом железа в центре гемма, который находится во второй степени окисления (Fe^{2+}). Гем в первую очередь связан с помощью атома железа на остатке гистидина глобина

около 64 500 Да. При обратимой реакции присоединения к гему молекула O_2 связывается с атомом железа, которое находится во второй степени окисления (т. е. это двухвалентное железо Fe^{2+}). Соединение, образовавшееся в результате связывания, называется **оксигемоглобином (HbO_2)**, тогда как гемоглобин без O_2 называется **дезоксигемоглобином (Hb)**. Это присоединение O_2, проходящее без изменения степени окисления (оксидации) железа, называется оксигенацией (это не оксидация или окисление); отщепление O_2 — дезоксигенацией. В 2 % случаев глобин взрослых представляет собой HbA_2 и состоит из двух α- и двух δ-субъединиц. В отличие от глобина взрослых HbA_1 глобин плода HbF состоит из двух α- и двух γ-цепей.

Оксигенированная кровь светло-красная, тогда как дезоксигенированная – синевато-темно-красная (синюшно-багровый цвет Hb). Если абсолютная концентрация дезоксигенированного гемоглобина в капиллярной крови повышается более чем на 50 г/л, то это приводит к посинению кожи и слизистых покровов (**цианоз**).

69.2.3. Кислородная емкость крови и концентрация гемоглобина

Кислородную емкость крови (см. рис. 69.1) определяют по концентрации Hb с двухвалентным железом гема (Fe^{2+}). Максимально 1 моль гемоглобина может

Таблица 69.1

Средние нормальные значения параметров, характеризующих транспортную функцию крови у взрослых мужчин и женщин

Параметр	Нормальные значения		Единицы измерения
	мужчины	женщины	
Концентрация гемоглобина крови	155	145	$г \cdot л^{-1}$
Кислородная емкость крови	9,4 210	8,7 195	$ммоль \cdot л^{-1}$ $мл\ O_2 \cdot л^{-1}$
P_{O_2} при насыщении гемоглобина наполовину, $P_{0,5}$	3,6 27	3,6 27	кПа мм рт. ст.

присоединить 4 моля O_2 к своим 4 молям железа гема. Принимая во внимание молекулярную массу (64 500 Да) 1 г гемоглобина связывает 4/64500 = 0,062 ммоль O_2 = = 1,39 мл O_2 (молярный объем идеального газа равен 22,4 л/моль, см. уравнение 64.2).

Некоторые измерения непосредственно в крови демонстрируют несколько меньшую величину, так как некоторая часть гемоглобина в организме в нормальных условиях находится в измененной форме, которая не может связываться с O_2 (например, MetHb – метгемоглобин, HbCO – карбоксигемоглобин). Для практических целей применяют величину, называемую **числом Хуфнера**, приблизительно равную 1,34 мл O_2 на 1 г гемоглобина, с помощью которой на основе определения концентрации гемоглобина крови получают кислородную емкость (табл. 69.1).

69.2.4. Факторы, определяющие насыщение гемоглобина кислородом

Чтобы лучше представить свойства реакции связывания O_2 гемоглобином, принимают во внимание только концентрацию кислорода, связанного с гемоглобином, т. е. концентрацию оксигенированного гемма в гемоглобине (HbO_2). Ее можно соотнести с кислородной емкостью крови, т. е. с общей способной к связыванию концентрацией гемоглобина, и таким образом получить **насыщение O_2**:

$$S_{O_2} = \frac{[HbO_2]}{[Hb]+[HbO_2]}. \qquad (69.1)$$

В этом случае [Hb] отражает концентрацию дезоксигенированного гема в гемоглобине. (Также кратко обозначаются как [Hb] и [HbO_2] концентрации дезоксигенированного и оксигенированного гемоглобина. Но надо помнить, что каждый моль гемоглобина может связать 4 моля O_2.) S_{O_2} может принимать значения от нуля (полностью дезоксигенированный гемоглобин) до единицы (полностью оксигенированный гемоглобин). Концентрация химически связанного O_2 в

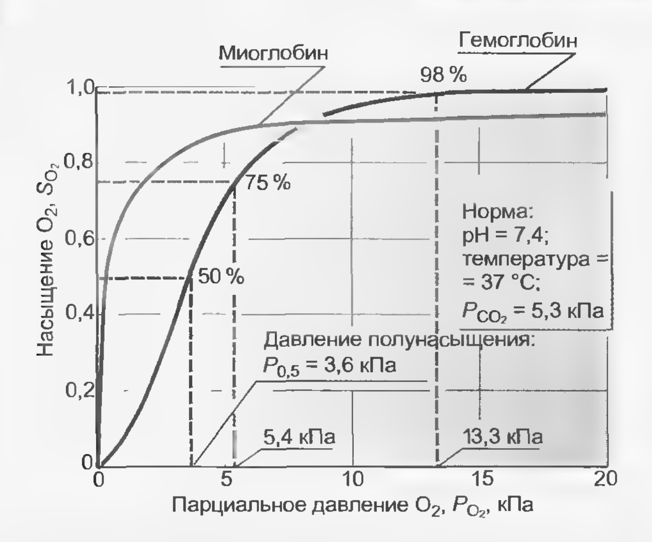


Рис. 69.3. Кривая связывания O_2 человеческой крови (оранжевая кривая). В противоположность рис. 69.1 здесь показана зависимость между насыщением гемоглобина O_2 (S_{O_2}) от P_{O_2}, так что кривая отражает кислородную емкость крови при разных значениях P_{O_2}. Кривая имеет S-образную форму, ее парциальное давление полунасыщения ($P_{0,5}$) составляет 3,6 кПа. Далее при увеличении значения P_{O_2} насыщение гемоглобина кислородом увеличивается с 75 до 98 %. Кривая действительна для приведенных значений, характерных для нормальной артериальной крови. Для сравнения приведена кривая связывания кислорода миоглобином, имеющая форму гиперболы (зеленая кривая). Как видно из нижнего участка зеленой кривой, одинаковой с кривой артериальной крови (оранжевая кривая), S_{O_2} достигается при меньших значениях P_{O_2}. Как видно из верхнего участка зеленой кривой, насыщение S_{O_2} мало зависит от P_{O_2}

крови является произведением S_{O_2} и кислородной емкости.

Рис. 69.3 демонстрирует кривую связывания гемоглобина как зависимость его насыщения кислородом от P_{O_2}. Важным параметром для описания этой кривой является $P_{0,5}$, что соответствует P_{O_2} при **половинном насыщении гемоглобина** ($S_{O_2} = 0,5$). В человеческой крови $P_{0,5}$ = 3,6 кПа = 27 мм рт. ст. (см. табл. 69.1).

S-образная форма кривой связывания O_2 обусловлена кооперативным взаимодействием четырех субъединиц, составляющих тетрамер гемоглобина. Присоединение O_2 к тему одной субъединицы повышает аффинность (сродство) для его соединения с остальными субъединицами. Кривая связывания кислорода мономерным **миоглобином** — протеином, связывающим O_2 в мышечных клетках, — напротив, гиперболическая (см. рис. 69.3), что можно вывести из одноступенчатой реакции $Mb + O_2 = MbO_2$.

69.2.5. S-образная форма кривой связывания кислорода гемоглобином как наиболее физиологически благоприятная

S-образная форма кривой связывания гемоглобином O_2 имеет большое значение для транспортной функции крови. В области значений P_{O_2} выше, чем 8 кПа, кривая плоская, и его изменение только немного меняет насыщение кислородом. Это область нормальных значений альвеолярного P_{O_2}, которое может немного снижаться без заметного уменьшения насыщения гемоглобина кислородом в крови капилляров легких. При его увеличении (например, при дыхании воздухом, обогащенным O_2) кровь принимает небольшое количество кислорода, так как уже при дыхании атмосферным воздухом гемоглобин почти полностью насыщен кислородом (см. рис. 75.3). Отвесный спад в нижней области кривой связывания гарантирует, с другой стороны, что P_{O_2} в капиллярной крови периферических тканей, несмотря на отдачу O_2, остается достаточно высоким, чтобы обеспечить ткани кислородом путем диффузии.

69.2.6. Факторы, влияющие на связывание гемоглобином кислорода

Ряд факторов влияет на **аффинность гемоглобина к O_2**, т.е. на насыщение гемоглобина кислородом при данном P_{O_2}. При этом в первую очередь изменяется положение кривой и гораздо меньше — ее форма. Отсюда можно описать уменьшение аффинности как сдвиг кривой связывания гемоглобином кислорода вправо (повышенный $P_{0,5}$), а увеличение аффинности как сдвиг кривой связывания гемоглобином кислорода влево (пониженный $P_{0,5}$). Повышение **температуры** приводит к понижению аффинности, т.е. к сдвигу кривой связывания вправо (рис. 69.4). Наоборот, охлаждение вызывает сдвиг кривой влево. Значение этого влияния для гомойотермных организмов небольшое, хотя температура крови на периферии тела может сильно отличаться от температуры всего организма.

Более важно влияние концентрации ионов H^+ и P_{CO_2}. Повышение концентрации ионов H^+ (понижение pH) вызывает снижение аффинности гемоглобина

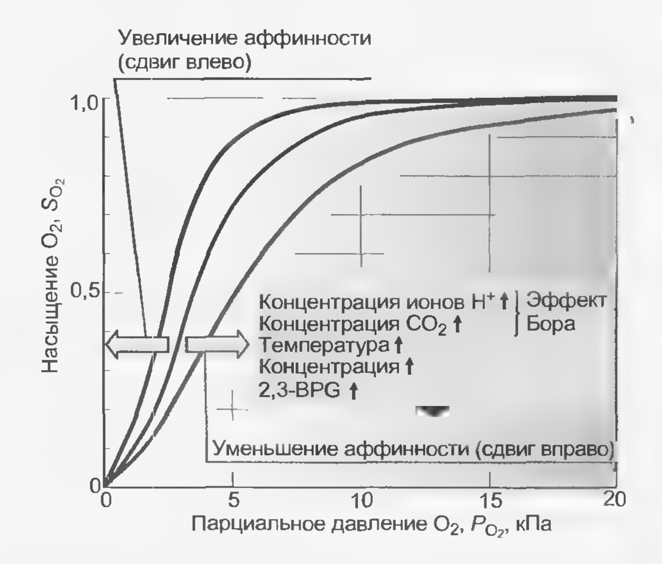


Рис. 69.4. Величины, которые влияют на аффинность гемоглобина к O_2. Уменьшение аффинности означает, что при одинаковом P_{O_2} Hb способен связывать O_2 в меньшей степени: кривая при этом сдвигается вправо. Это является причиной повышения приведенных факторов в эритроците. Уменьшение этих факторов влияет, наоборот, на повышение аффинности, т.е. вызывает сдвиг кривой влево

к кислороду (сдвиг кривой вправо), а понижение — повышение аффинности гемоглобина к кислороду. Эта зависимость **(эффект Бора)** осуществляется путем аллостерического обменного влияния (термин «аллостерический» означает «связанный с другим местом» или «связанный с другим центром») между местами связывания H^+ и O_2. Эффект Бора может быть связан также с изменением P_{CO_2}: его повышение сдвигает кривую связывания O_2 вправо, понижение — влево. Это влияние основывается, в первую очередь, на том, что повышение P_{CO_2} ведет к понижению pH и наоборот. Влияние самих молекул CO_2 на аффинность гемоглобина к O_2, напротив, незначительно.

Эффект Бора помогает как **насыщению гемоглобина кислородом**, так и **отдаче O_2 в тканях**. В легких P_{CO_2} в крови понижается именно в связи с отдачей CO_2, при этом pH повышается. Из-за этого повышается способность гемоглобина связывать O_2. В тканях в связи с поступлением CO_2 P_{CO_2} в крови повышается и pH понижается. Это способствует отдаче гемоглобином кислорода и поступлению O_2 в клетки. Вообще, сдвиг кривой связывания гемоглобином O_2 влево благоприятствует процессам его насыщения кислородом в легких, так как при одинаковом P_{O_2} достигается более высокое насыщение гемоглобина кислородом. С другой стороны, сдвиг кривой вправо облегчает освобождение O_2 в тканях, так как при одинаковом насыщении O_2 P_{O_2}, вызывающее диффузию, повышается.

Кроме того, на аффинность гемоглобина к O_2 влияет внутриэритроцитная концентрация катионов. Но особенно выражен снижающий аффинность гемоглобина к O_2 эффект **2,3-дифосфоглицерата** (2,3-BPG), чья концентрация в эритроцитах сходна с концентрацией тетрамерного гемоглобина (приблизительно 2,5 ммоль · $л^{-1}$). В отсутствие 2,3-BPG аффинность гемоглобина к O_2 очень высока ($P_{0,5}$ = 2 кПа). Главная функция 2,3-BPG состоит, следовательно, в правом перемещении кривой связывания O_2 в область, которая соответствует физиологическим условиям. Вопрос о том, регулируется ли аффинность гемоглобина к кислороду при физиологических условиях изменениями концентрации 2,3-BPG (например, в условиях, требующих высоких приспособительных реакций организма), является спорным.

69.2.7. Неактивные формы гемоглобина

Способность крови к транспорту кислорода нарушается, если гемоглобин не способен присоединять O_2. При этом практически важны две формы гемоглобина. **Окись углерода** (CO) может вместо O_2 обратимо связать двухвалентное железо гемма, и тогда возникает карбоксигемоглобин (HbCO). Аффинность гемоглобина для CO приблизительно в 300 раз больше, чем для O_2, т.е. он связывает окись углерода более охотно. В этом случае гемоглобин не может быть использован для транспорта O_2. Соединение CO с железом гемма ведет к увеличению аффинности остальных молекул гемма тетрамерного Hb к O_2, т.е. при связывании Hb с CO повышается аффинность Hb к O_2, что препятствует его отдаче в тканях (см. выше), и кривая связывания кислорода, следовательно, сдвинута влево (рис. 69.5). Из-за высокой аффинности гемоглобина к CO даже очень низкие парциальные давления окиси углерода приводят к связыванию значительного количества гемоглобина с CO с образованием HbCO. То что у людей в условиях интенсивного уличного движения транспорта или при курении отравления окисью углерода наступают нечасто, объясняется только медленным переходом CO из альвеолярного газа в кровь.

С помощью средств окисления двухвалентное железо гема (Fe^{2+}) может окисляться в трехвалентное (Fe^{3+}). Гемоглобин с трехвалентным железом называется **метгемоглобином** (MetHb, также хемиглобин). Он не может обратимо присоединять O_2 и является для его транспорта неактивным (рис. 69.6). Как и при соединении с CO, окисление железа гемма ведет к увеличению аффинности остальных (неокисдированных) молекул гемма к O_2, т.е. кривая связывания O_2 сдвинута влево частично метгемоглобинизированным Hb. При помощи средств восстановления (например, дитионита) MetHb может опять восстановиться в гемоглобин (Fe^{3+} становится Fe^{2+}). В организме восстановление MetHb, который возникает спонтанно или под действием ряда токсических соединений (например, нитратов, нитритов, анилинсодержащих веществ), обеспечивает **метгемоглобинредуктаза**. Особенно подвержены действию токсических соединений, образующих MetHb (например, питьевая вода с высокой концентрацией нитрата), грудные дети, так как у них MetHb-редуктаза еще недостаточно активна.

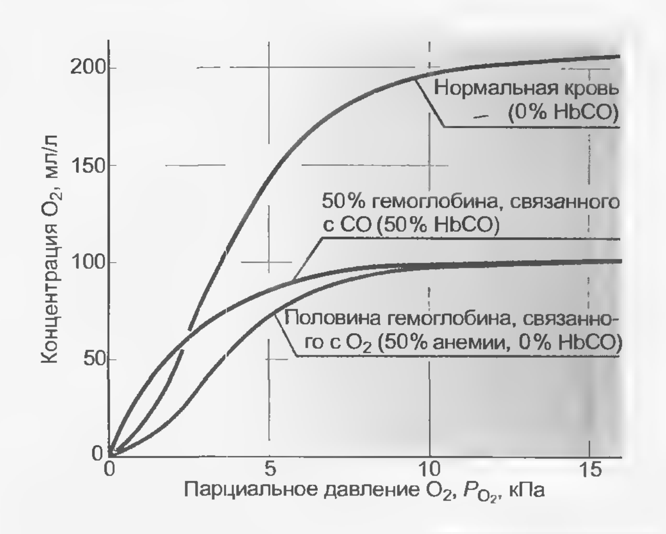


Рис. 69.5. Влияние углемоноксида на связывание гемоглобином O_2 крови. Если построить кривую, отражающую половину кислородной емкости крови (что соответствует 50 % анемии, синяя кривая), а затем ее значения умножить на два, то кривая связывания во всей верхней части совпала бы с кривой, отражающей кислородную емкость крови, причем ее форма была бы нормальной. Напротив, связывание 50 % гемоглобина с CO (50 % HbCO, фиолетовая кривая) ведет к делению пополам кислородной емкости крови. Но при этом форма кривой связывания сильно изменена (сдвиг влево), что затрудняет отдачу O_2 в ткани

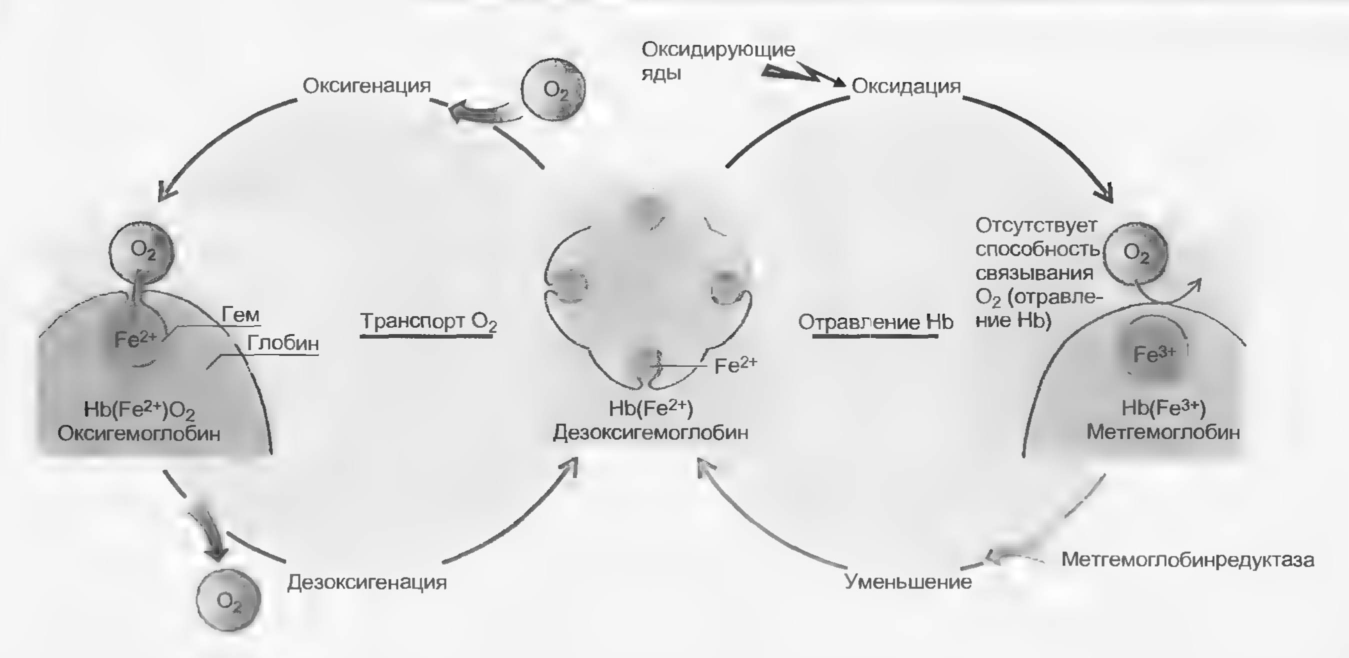


Рис. 69.6. Оксигенация и оксидация гемоглобина. При оксигенации (слева) молекулярный O_2 обратимо связывается двухвалентным железом гема (транспорт O_2). При оксидации (справа), напротив, гем железа оксидируется в трехвалентную степень, благодаря чему возникает метгемоглобин, который не может связывать O_2 (отравление Hb). Фермент метгемоглобинредуктаза благоприятствует переходу метгемоглобина в дезоксигемоглобин

69.3. ХИМИЧЕСКОЕ СВЯЗЫВАНИЕ CO_2 КРОВЬЮ

Подобно O_2 CO_2 переносится кровью на основе химического связывания, а именно, транспортируется и в форме HCO_3^-, и в виде карбамата, т. е. в соединении с белками. Способность связывания CO_2 в дезоксигенированной крови выше, чем в оксгенированной, что помогает его поступлению в кровь из тканей и отдаче в легких.

69.3.1. Три формы нахождения CO_2 в крови

Так же как и O_2, CO_2 находится в крови как в физически растворенном виде, так и в химически связанном. Обратимая химическая связь происходит, большей частью, как реакция образования **бикарбоната** (в эритроцитах и плазме):

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows HCO_3^- + H^+ \qquad (69.2)$$

Меньшая часть CO_2 находится в форме **карбамата**, где он связан с аминогруппами протеиновых окончаний (особенно гемоглобина) по следующей суммарной схеме:

$$CO_2 + R - NH_2 \leftrightarrow R - NH - COO^- + H^+ \qquad (69.3)$$

Причем R — протеиновый остаток. Из обоих равновесных реакций связывания видно, что химическое связывание CO_2 идет вместе с образованием ионов H^+. Чтобы химически связать CO_2 в большем количестве, надо позаботиться о связывании ионов H^+ **буферными системами**, при этом важнейшую роль играют гистидиновые боковые цепи гемоглобина.

69.3.2. Кривая связывания CO_2

По аналогии с кривой связывания O_2 кривая связывания CO_2 описывает связь между концентрацией углекислого газа (все три формы: физически растворенный, в составе бикарбонатов и в соединении с белками) и его парциальным давлением крови (рис. 69.7). При этом концентрация химически связанного CO_2

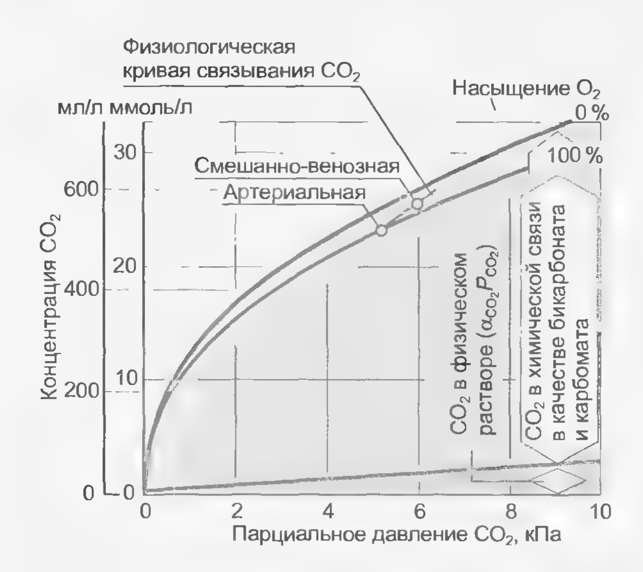


Рис. 69.7. Кривая связывания CO_2 в человеческой крови. Общая концентрация CO_2 состоит из физически растворенного и химически связанного CO_2 (HCO_3, карбамат). На основе эффекта Холдейна дезоксигенированная кровь связывает (насыщение O_2 S_{O_2} = 0 %) больше CO_2, чем оксигенированная кровь (S_{O_2} = 100 %). Поэтому физиологическая кривая связывания CO_2, которая учитывает изменение S_{O_2} в легких и тканях, проходит отвеснее, чем кривые связывания при постоянном S_{O_2}

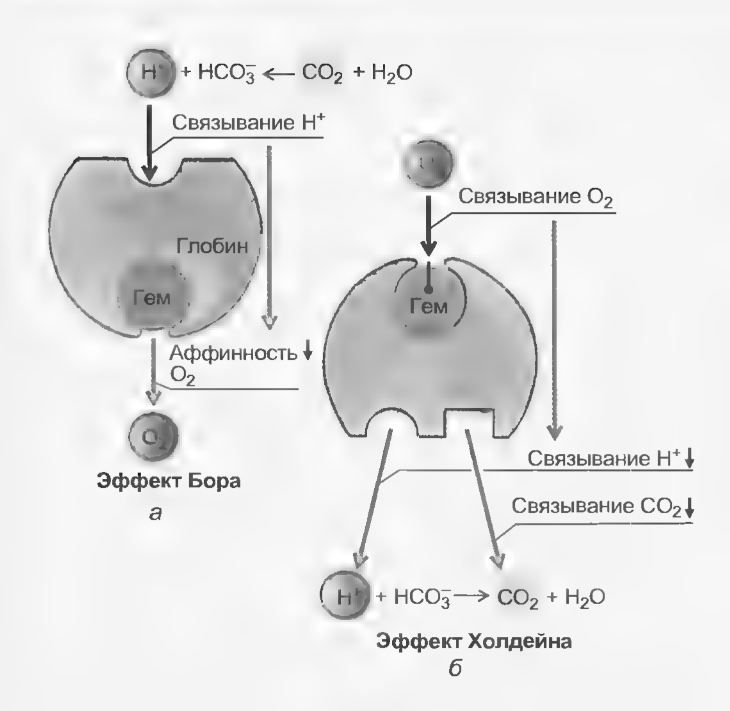


Рис. 69.8. Принципы эффектов Бора и Холдейна. (а) Эффект Бора описывает влияние изменения концентрации ионов H^+ и тем самым связывания H^+ с гемоглобином на связывание гемом O_2. Изменение концентрации CO_2 приводит к изменению концентрации ионов H^+, которые, в свою очередь, при связывании с белком в виде карбомата влияют на аффинность гема к O_2. (б) При эффекте Холдейна связывание гема с O_2 способствует отдаче глобином H^+ (буфер), что, в свою очередь, влияет на равновесие HCO_3 и CO_2. Дополнительно (оксилабильное связывание карбомата) на связывание карбамата CO_2 влияет часть насыщения O_2, а часть карбоматного соединения CO_2 испытывает влияние от насыщения гемоглобина O_2 (оксилабильное связывание карбамата)

(особенно HCO_3^-) превышает его физически растворенную часть. В противоположность к кривой связывания O_2, химически связанная часть CO_2 не достигает, однако, «значения насыщения», т.е. «емкость CO_2» крови отсутствует.

На кривую связывания CO_2 оказывает влияние ряд факторов. Понижение pH или повышение температуры сдвигают ее вправо. При одинаковом P_{CO_2} дезоксигенированная кровь связывает значительно больше CO_2, чем оксигенированная (см. рис. 69.7). Этот феномен, известный как **эффект Холдейна**, основывается на одинаковом механизме с эффектом Бора, а именно, на аллостерическом обмене на гемоглобине. При освобождении гемом места связывания кислорода ион H^+ присоединяется к его месту связывания на глобине (рис. 69.8). Кроме того, часть карбамино-CO_2 зависима от насыщения O_2 (**оксилабильное карбаматсвязывание**). Присоединение кислорода уменьшает способность связывания CO_2 в качестве карбамата.

Эффект Холдейна, как и эффект Бора, имеет большое физиологическое значение. Повышение парциального давления O_2 в легком облегчает освобождение CO_2 из химически связанного состояния и его переход в физически растворенное состояние. Концентрации HCO_3^- и карбамата понижаются, P_{CO_2} повышается так, что CO_2 может лучше диффундировать в альвеолярный воздух. Напротив, поступление O_2 в ткани способствует увеличению связывания CO_2 в крови.

В артериальной крови (pH = 7,4, P_{CO_2} = 5,3 кПа) с помощью эффекта Холдейна при связывании 1 моля O_2 освобождается 0,28 моля CO_2. При *RQ* (отношение выделенного CO_2 и поступившего O_2), равном 0,85, на 1 моль O_2 образуется 0,85 моля CO_2. Как упоминалось выше, 0,28 моль – это $^1/_3$ газа, освобождающегося через эффект Холдейна и не требующего изменения P_{CO_2} в крови. А $^2/_3$ освобожденного CO_2 образуются в результате реакции с образованием угольной кислоты из диссоциированных ионов H^+ и HCO_3^-, которая превращается в CO_2 и воду.

69.3.3. Процессы обмена CO_2 в большом и малом кругах кровообращения

Рис. 69.9 демонстрирует процессы, происходящие в крови, когда в тканях образуется CO_2, который выделяется легкими. Из ткани углекислый газ диффундирует в плазму и далее в эритроциты. Из-за его высокой диффузионной способности быстро происходит полное уравнивание парциального давления между эритроцитами и плазмой.

Повышение P_{CO_2} ведет к образованию HCO_3^- в размере, в котором небикарбонатные буферы могут связывать ионы H^+, возникающие в результате реакции $CO_2 + H_2O \rightleftarrows HCO_3 + H^+$. Так как буферная емкость небикарбонатного буфера в эритроцитах (гемоглобин, около 60 ммоль · л⁻¹ · pH⁻¹) намного больше, чем у белков плазмы (белки плазмы, около 8 ммолей · л⁻¹ · pH⁻¹),

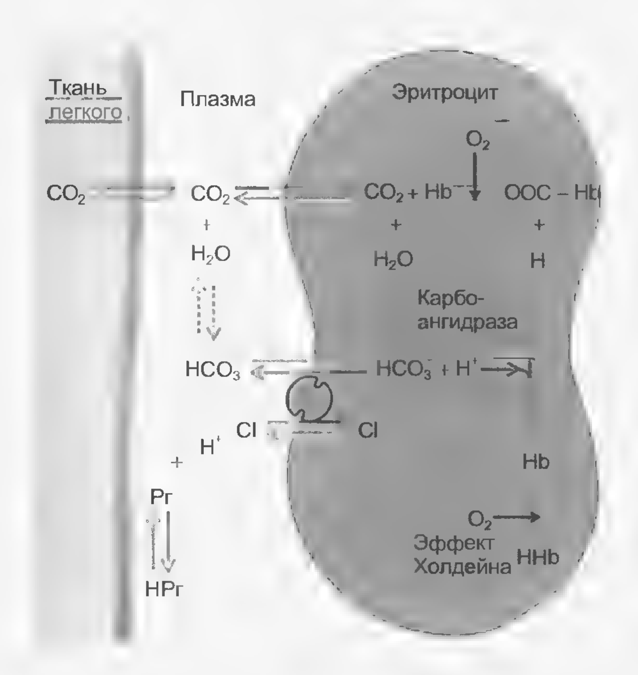


Рис. 69.9. Реакции при поступлении CO_2 в кровь (ткани, голубые стрелки) и при выделении CO_2 из крови (легкое, зеленые стрелки). Пунктирные стрелки в плазме означают, что установка в положение равновесия происходит медленно (см. рис. 69.10). Hb—COO — карбамат, HHb/Hb указывает на буферные свойства гемоглобина. Фиолетовый транспортер (Band-3) обеспечивает равный обмен HCO_3 —Cl

в них образуется больше HCO_3^-, чем в плазме. Также надо добавить, что установление равновесия $CO_2 + H_2O \rightleftarrows HCO_3^- + H^+$ в плазме протекает медленно. В эритроцитах находится фермент **карбоангидраза**, которая значительно ускоряет эту реакцию, так что равновесие достигается намного быстрее (рис. 69.10, шаги 1 и 2). Поэтому концентрация HCO_3^- в эритроцитах повышается быстрее, чем в плазме, и возникает химический градиент HCO_3^-, вследствие чего HCO_3^- попадает из эритроцитов в плазму. Для сохранения электронейтральности из плазмы в эритроциты входят ионы Cl^- с помощью электронейтрального обменника.

Однако равновесие может быть достигнуто окончательно, только когда концентрация H^+ плазмы соответствует измененным значениям HCO_3^- и CO_2. В этом в меньшей степени участвует обмен H^+ или OH^- на мембране эритроцита, но в гораздо большей – медленная реакция CO_2 с H_2O в плазме с образованием H^+ и HCO_3^- (см. рис. 69.9). По новым данным, эта реакция ускоряется посредством карбоангидразы, закрепленной в эндотелии капилляров, но является доступной плазме (см. также внутриклеточную и мембраносвязанную карбоангидразу почек). Таким образом, в плазме одна часть CO_2 реагирует с водой, что ведет к повышению концентрации H^+, т.е. способствует установлению его равновесия. Образовавшийся при этом HCO_3^- опять попадает в эритроциты и является там источником образования CO_2 (см. рис. 69.10, шаг 3). Этот круг событий (**цикл Якоба – Стюарта**) протекает в обратном направлении по сравнению с первичной последовательностью.

На рис. 69.9 представлены реакция CO_2 с карбоматом и связывание возникающих ионов H^+ с помощью буферных систем, а именно – белков плазмы и гемоглобина, а также влияние **эффекта Бора – Холдейна**. В легком все эти этапы протекают в обратном направлении (зеленая стрелка на рис. 69.9).

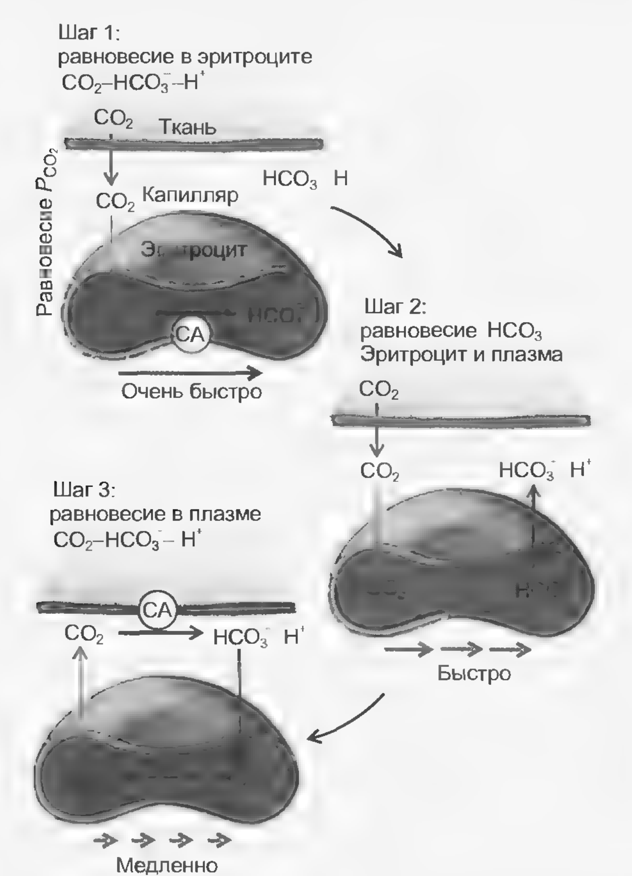


Рис. 69.10. Различная временная потребность установления равновесия в системе CO_2—HCO_3^-—H^+ крови, если она принимает в ткани CO_2. Первый шаг протекает очень быстро. CO_2 диффундирует из ткани в плазму и в эритроцит, где благодаря карбоангидразе (CA) быстро устанавливается новое равновесие с HCO_3^- (и H^+) (красная стрелка). Второй шаг протекает менее быстро. HCO_3 попадает (в обмен на ионы Cl^-) из эритроцита в плазму (красная стрелка). Там равновесие $CO_2 + H_2O \rightleftarrows HCO_3 + H^+$ еще не установилось, так как количество ионов H^+ существенно не увеличилось. Это происходит в очень медленном протекающем третьем шаге благодаря образованию $HCO_3 + H^+$ в плазме из CO_2 и воды (красная стрелка) под влиянием эндотелиальной карбоангидразы. Одновременно возникающие при этом HCO_3 попадают в эритроцит и там частично опять превращается в CO_2 (цикл Якоба—Стюарта)

69.4. ХАРАКТЕР КРИВОЙ СВЯЗЫВАНИЯ CO_2

Кривая связывания CO_2 проходит более вертикально, чем кривая связывания O_2. На рис. 69.11 представлены обе кривые связывания в одинаковом масштабе и даны средние значения в артериальной и смешанной

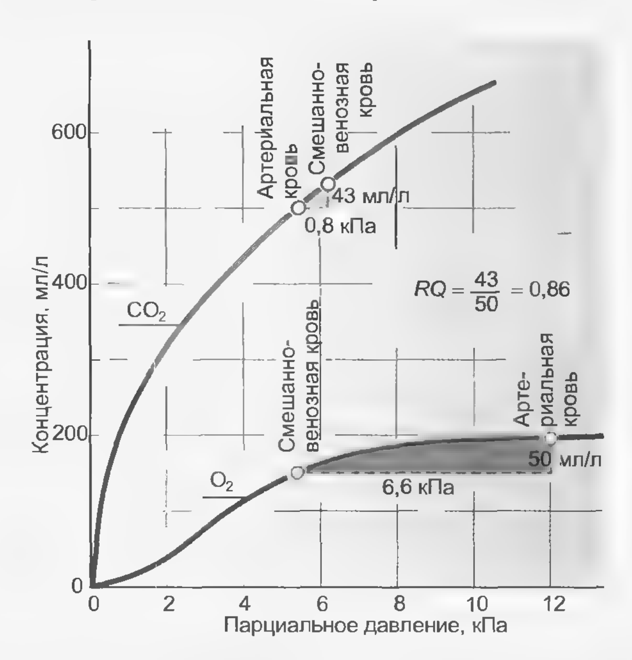


Рис. 69.11. Кривые связывания O_2 и CO_2 в одном и том же масштабе. Представлены нормальные значения для артериального P_{O_2} (13,3 кПа) и P_{CO_2} (5,3 кПа). Отношения артериально-венозных разностей концентраций для CO_2 и O_2 равны респираторному частному, $RQ = \dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2} = (C_v - C_a)_{CO_2}/(C_a - C_v)_{O_2}$ (см. уравнение 68.12). Из-за различного характера наклона кривых связывания O_2 и CO_2 разность парциального давления для CO_2 много меньше, чем для O_2 (0,8 по сравнению 6,6 кПа). Это означает, что по сравнению с артериальной кровью в смешанной венозной P_{CO_2} увеличивается менее сильно, чем P_{O_2} падает, так что сумма всех парциальных давлений газа в смешанно-венозной крови субатмосферна (в артериальной крови она равна атмосферной). Следствием является резорбция газов в кровь, например, из-из плевральной полости при пневмотораксе

венозной крови при физическом покое. Различный характер этих кривых позволяет сделать важные выводы, что концентрации O_2 и CO_2 в крови определяют не только парциальным давлением этих газов.

69.4.1. Вертикальность кривой связывания газов и *RQ*

Предположим, что на основе удвоения альвеолярной вентиляции (гипервентиляции) P_{CO_2} альвеолярного воздуха и артериальной крови отклонились бы от своих стандартных значений в разной степени и P_{O_2} артериальной крови повысился бы на соответствующее значение (см. рис. 63.4). Так как в физиологических условиях гемоглобин в артериальной крови уже почти полностью насыщен кислородом, повышение P_{O_2} ведет лишь к ничтожному повышению связывания O_2 кровью (см. рис. 69.3). Но, с другой стороны, концентрация CO_2 в крови и во всех его накопителях организма значительно понижается и освобожденный углекислый газ выдыхается. Пока выделение CO_2 не завершится, оно будет превышать поступление O_2 в организм, т.е. показатель *RQ* (отношение выделенного CO_2 и поступившего O_2), связанный с изменением дыхания, будет выше 1,0 и превосходить *RQ*, обусловленный обменом веществ. При временной гиповентиляции соотношение *RQ*, обусловленного изменением дыхания, и *RQ*, обусловленного обменом веществ, будет обратным. Только в состоянии равновесия (steady-state) организма *RQ*, обусловленное дыханием, может совпадать с *RQ*, обусловленным обменом веществ (CO_2, выделенного при обмене веществ, к O_2, потребленному при обмене веществ), и служить характеристикой обмена веществ. Отсюда следует, что определение минутного объема сердца по принципу Фика (см. уравнение 68.10) по O_2 гораздо надежнее, чем по CO_2.

В закрытых полостях тела (закрытый пневмоторакс; среднее ухо при закрытой евстахиевой трубе и интактной (неповрежденной) барабанной перепонке; участки легких, находящиеся позади перекрытых дыхательных путей) **скопление газа** находится под атмосферным давлением. Но сумма всех парциальных давлений газов в капиллярной крови такая же, как в смешанной венозной крови, потому что уменьшение P_{O_2} в капиллярной крови гораздо больше, чем увеличение P_{CO_2} (см. рис. 69.11). На основе этой разности давления между скоплением газа в закрытой полости тела и капиллярной кровью газ ресорбируется из заполненной им полости до тех пор, пока это скопление не исчезнет (стенки полости спадаются) или в полости возникнет давление ниже атмосферного (неподвижные стенки), что приведет к ее заполнению экссудатом и возникновению болей. Таким образом, возникают ателектазы в легком (спавшиеся альвеолы) в тех альвеолярных участках, которые связаны с непроходимыми бронхами. Можно себе представить, что скопления газа в полостях могли бы быть бóльшими, если бы кривая связывания O_2 проходила отвеснее, чем кривая связывания CO_2. Стабильного состояния вообще нельзя было бы достигнуть, так как такие скопления возникали спонтанно и постоянно увеличивались.

Резюме

1. Кислород и углекислый газ частично переносятся в крови в физически растворенном виде. Физическое растворение O_2 с CO_2 подчиняется закону Генри, согласно которому количество растворенного в жидкости газа пропорционально его парциальному давлению.

2. Максимальное значение количества химически связанного O_2 называется кислородной емкостью крови.

3. Кислород в эритроцитах крови обратимо связан с гемоглобином, который представляет собой транспортный протеин для O_2. Кривая связывания O_2 имеет S-образную форму.

4. Гемоглобин — это хромопротеид, который состоит из глобина и четырех молекул гема. Глобин включает в себя две α- и две β-субъединицы; каждая из них несет одну молекулу гема.

5. Ряд факторов влияет на аффинность гемоглобина к O_2, т.е. на насыщение гемоглобина кислородом при данном P_{O_2}.

6. Углекислый газ переносится кровью на основе химического связывания, а именно, транспортируется и в форме HCO_3^-, и в форме кабамата, т.е. в соединении с белками.

Вопросы для повторения

1. Охарактеризуйте факторы, определяющие насыщение гемоглобина кислородом, и факторы, влияющие на связывание кислорода гемоглобином.

2. Каковы структура и свойства гемоглобина?

3. Назовите неактивные формы гемоглобина и охарактеризуйте их.

4. Охарактеризуйте три формы, в которых CO_2 находится в крови.

5. Что такое кривая связывания CO_2 и чем она отличается от кривой связывания O_2?

6. Охарактеризуйте процессы обмена CO_2 в большом и малом кругах кровообращения.



ДИФФУЗИЯ ЧЕРЕЗ АЛЬВЕОЛЯРНУЮ МЕМБРАНУ

Благодаря диффузии O_2 и CO_2 переходят через альвеолярную стенку, которая так тонка и имеет такую большую поверхность, что представляет собой очень незначительное препятствие для диффузии. Проницаемость альвеолярной стенки и диффузионная способность легкого показывают коэффициент для проницаемости диффузионного барьера.

70.1. ДИФФУЗИЯ ГАЗА ЧЕРЕЗ АЛЬВЕОЛЯРНУЮ СТЕНКУ

Несмотря на большие расстояния между окружающей средой и тканями, в организме происходит доставка к тканям O_2 и обратный транспорт CO_2 специальными транспортными системами крови. Однако между газовой средой в альвеолярном пространстве и кровью, протекающей в легочных капиллярах, находится альвеолярно-капиллярный барьер, включающий структуры альвеолярной и капиллярной стенок. Именно эту очень тонкую стенку между газом в альвеолярном пространстве и кровью легочных капилляров газы должны преодолеть путем **диффузии** (рис. 70.1). Хотя, на первый взгляд, эта стенка большей частью тонкая, она состоит из нескольких слоев: альвеолярного эпителия, интерстициума и капиллярного эндотелия. Забегая вперед, необходимо отметить, что кроме диффузии через альвеолярно-капиллярный барьер в плазму дополнительно должен проникнуть кислород на своем пути к гемоглобину, пройти через мембрану эритроцитов и попасть во внутреннюю часть красных кровяных клеток. Так как реакция O_2 с гемоглобином (а также реакция перехода от CO_2 к HCO_3^-) протекает очень быстро, она незначительно ограничивает транспорт этого газа. Поэтому обоснованно рассматривать переход O_2 и CO_2 между альвеолами и эритроцитами в легочных капиллярах как диффузию, осуществляемую через объединяющий общий барьер в виде тканевого слоя и плазмы крови.



Рис. 70.1. Альвеолярная стенка человеческого легкого на микрофотографии, полученной при помощи электронного микроскопа. Капилляр (с эритроцитом) граничит сверху и снизу с альвеолярным пространством. Пограничный барьер образуется из клеток эндотелия (ядро надрезано), альвеолярной эпителиальной клетки и лежащей между ними соединительной ткани. В верхней части эпителиальная клетка внешне выглядит тонкой, так что общая альвеолярная стенка здесь не толще 0,2 мкм

Диффузионный поток ($\dot{V}$) через альвеолярно-капиллярную мембрану пропорционален разности парциальных давлений (ΔP, л/мин) между альвеолярным газом и капиллярной кровью легких

$$\dot{V} = D_L \Delta P. \quad (70.1)$$

Коэффициент пропорциональности D_L называется **диффузионной способностью легких**. Он зависит, по закону диффузии Фика, от поверхности проникновения (A) и толщины (x) мембраны, а также от растворимости (α) и от коэффициента диффузии (D) диффундирующего газа

$$D_L = D\alpha A/x. \quad (70.2)$$

Произведение $D\alpha$ называется **константой диффузии Крога** (K).

Геометрические факторы A и x in vivo можно оценить с крайне низкой степенью точности. Кроме того, толщина x в различных частях альвеолы весьма различная (см. рис. 70.1).Также нельзя легко измерить K и α, так как их значения в отдельных слоях альвеолярной мембраны могут быть совершенно различными. Это является причиной обобщения этих факторов в глобальную, но измеримую величину диффузионной способности легких D_L. Но кислород должен диффундировать не только через альвеолярную мембрану, а также через слой в крови, пока он не достигнет Hb. Как правило, значение D_L включает также диффузию в крови и определяется, таким образом, еще и ее диффузионными свойствами.

Уравнение 70.2 показывает, как D_L ведет себя по отношению к различным газам. Так как указанное A/x для всех газов одинаково, то различие диффузионной способности отдельных газов (O_2, CO_2, CO и т.д.) основано на различиях $D\alpha$, причем D для O_2, CO_2 и CO обладает очень похожими значениями. Крайне различно, напротив, значение α, которое для CO_2 так велико, что превышает более чем в 20 раз значение для O_2. Поэтому CO_2 диффундирует значительно легче через альвеолярно-капиллярный барьер, чем O_2. Фактически, для CO_2 нет измеряемого диффузионного препятствия в легком.

70.2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНЫХ КАПИЛЛЯРАХ

При контакте с альвеолярной мембраной кровь в капиллярах легких непрерывно получает O_2, вследствие чего парциальное давление кислорода вдоль капиллярной контактной поверхности от смешанно-венозного исходного значения ($P_{\bar{v}O_2}$) в начале капилляра (альвеолярно-начально-капиллярное значение) повышается до более высокого значения в конце капилляра (рис. 70.2). Это P_{O_2} крови в конце капилляра (**альвеолярно-конечно-капиллярное значение**, $P_{C'O_2}$) в нормальном легком при дыхании воздухом практически равняется P_{AO_2}, потому что диффузионная способность нормального легкого так высока, что альвеолярная мембрана в покое не является препятствием для O_2 (и CO_2). Поэтому в норме уже в первой трети капилляра P_{O_2} становится равным P_{AO_2}. Только при сильно повышенном поступлении кислорода (например, при тяжелой физической работе) или в условиях гипоксии можно констатировать незначительный диффузионный лимит для O_2. При глубокой гипоксии диффузионный лимит может стать значительным, так как кривая связывания O_2 в гипоксической области P_{O_2} вертикальна. При поступлении O_2 P_{O_2} вдоль легочных капилляров мало меняется, так что остается большая разность между P_{AO_2} и $P_{C'O_2}$. Как показывает рис. 70.2, разность давления ΔP_{O_2} меняется вдоль капилляра. Поэтому среднее значение при расчете D_L для O_2 по уравнению 70.1 сложно измеряемо. Особыми методами удалось определить D_L для O_2 у здорового легкого, ее величина приблизительно равна 275 мл · мин$^{-1}$× ×кПа$^{-1}$. При поступлении O_2 в покое $\dot{V}_{O_2}$ = 310 мл · мин$^{-1}$. С учетом этой величины и уравнения 70.1 средняя разность альвеолярно-капиллярного P_{O_2} приблизительно равна 1,1 кПа (8 мм рт. ст).

Хотя в отдельной альвеоле альвеолярный газ и кровь в конце капилляра (альвеолярно-конечно-капиллярная кровь) имеют практически одинаковые значения P_{O_2} и P_{CO_2}, из-за вентиляционно-перфузионной неравномерности легкого есть отчетливо измеряемые различия P_{O_2} между смешанно-альвеолярным газом и артериальной кровью, которая смешивается с альвеолярно-конечно-капиллярной кровью, т. е. кровью, оттекающей от всех альвеол легкого.

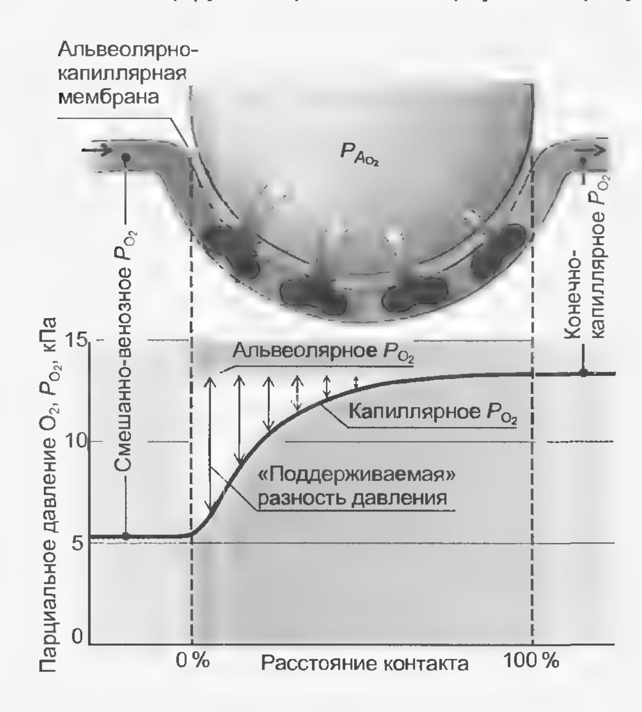


Рис. 70.2. Поступление O_2 из альвеолярного воздуха в кровь легочных капилляров. В начале капилляра «поддерживаемая» разность давления высока, и большое количество O_2 диффундирует через альвеолярно-капиллярную мембрану. Благодаря поступлению O_2 в кровь увеличивается ее P_{O_2} вдоль капилляра, вследствие чего «поддерживаемая» разность давления и диффузионный поток снижаются. Конечно-капиллярная артериальная кровь, покидающая капилляр, имеет практически то же самое P_{O_2} (и P_{CO_2}), как альвеолярный воздух. Кривая капиллярного уравнения P_{O_2} проходит в нормальных условиях более отвесно, чем на представленном для пояснения рисунке. Усредненная альвеолярно-капиллярная разность P_{O_2} в норме равна примерно 1 кПа (см. текст)

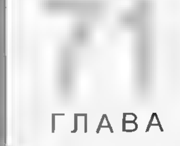
Резюме

1. Между газовой средой в альвеолярном пространстве и кровью, протекающей в легочных капиллярах, находится альвеолярно-капиллярный барьер, включающий структуры альвеолярной и капиллярной стенок. Газы преодолевают его путем диффузии.

2. При контакте с альвеолярной мембраной кровь в капиллярах легких непрерывно получает O_2, вследствие чего парциальное давление кислорода вдоль капиллярной контактной поверхности от смешанно-венозного исходного значения в начале капилляра повышается до более высокого значения в его конце.

Вопросы для повторения

1. Что такое диффузионный поток через альвеолярно-капиллярную мембрану?
2. Что такое диффузионная способность легких и от чего она зависит?
3. Что представляет собой константа диффузии Крога?
4. Охарактеризуйте распределение парциального давления в легочных капиллярах.



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕНТИЛЯЦИИ И ПЕРФУЗИЯ

Вентиляция и перфузия неравномерно распределяются в различных участках легкого. Так, есть относительно гипервентилированные (гипоперфузированные) и гиповентилированные (гиперперфузированные) альвеолярные участки. Вентиляционно-перфузионная неравномерность ведет к тому, что альвеолярные и капиллярные парциальные давления, особенно для O_2, имеют региональные различия. Вследствие этого, эффективность работы легкого как органа газообмена уменьшается. Крайними случаями являются альвеолярная вентиляция мертвого пространства (перфузия равна нулю) и шунт (равен венозному смешиванию, вентиляция равна нулю). Вазоконстрикция легочных сосудов при гипоксии уменьшает влияние со стороны вентиляционно-перфузионной неравномерности за счет того, что обеспечивает уменьшение перфузии плохо вентилируемых альвеол.

71.1. ВЕНТИЛЯЦИЯ И ПЕРФУЗИЯ НЕРАВНОМЕРНО РАСПРЕДЕЛЯЮТСЯ В ЛЕГКОМ

Под влиянием силы тяжести объемная скорость кровотока, или (применительно к анатомическо-функциональной единице легких — альвеоле) **перфузия ($\dot{Q}$)**, распределена во всех участках легкого неравномерно (см. рис. 67.3). Подобная неравномерность справедлива и для **альвеолярной вентиляции ($\dot{V}_A$)** (рис. 71.1). Легкие висят в грудной полости, поэтому их нижние участки растягивают верхние. Это приводит к тому, что альвеолярные стенки в этих зонах натягиваются. Поэтому верхние участки легких вентилируются хуже, чем нижние. Однако, в целом, вертикальный градиент альвеолярной вентиляции менее выражен, чем вертикальный градиент альвеолярной перфузии, так что **вентиляционно-перфузионное отношение $\dot{V}_A/\dot{Q}$** в верхних участках легких выше, чем в нижних. Также и в положении лежа имеются аналогичные, обусловленные силами собственного веса легких, вертикальные градиенты $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Однако они менее выражены, так как вертикальное растягивание легкого в положении лежа, в сущности, незначительно. Наряду с этими, обусловленными силами собственного веса, градиентами $\dot{V}_A/\dot{Q}$, в легком имеется и случайное распределение $\dot{V}_A/\dot{Q}$, которое основано на вариации бронхо- и сосудо-обеспечений отдельных участков. Итак, даже в здоровом легком $\dot{V}_A$ и $\dot{Q}$ неравномерно распределены, что называется **неравномерностью вентиляционно-перфузионного отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$**. Как продемонстрировано далее, эта неравномерность ограничивает эффективность пульмонального газообмена, что особенно проявляется, если при патологических изменениях легкого неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$ значительно увеличивается.

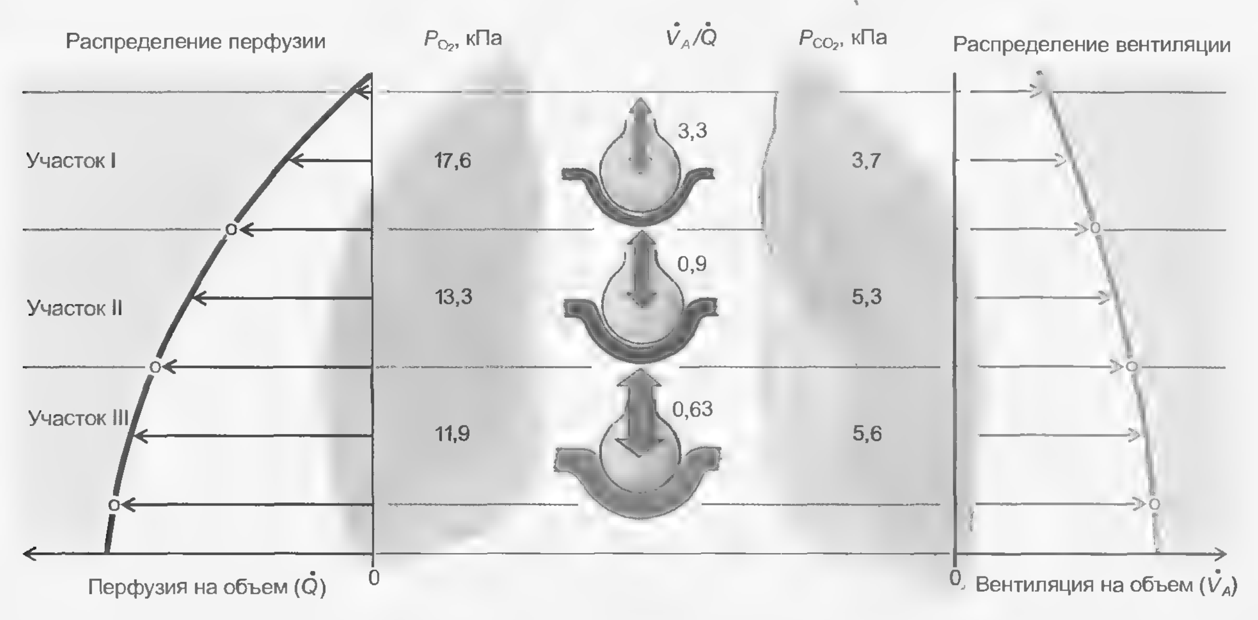


Рис. 71.1. Распределение вентиляции и перфузии в легком. На основе силы тяжести при прямой грудной клетке увеличиваются перфузия ($\dot{Q}$, слева) и альвеолярная вентиляция ($\dot{V}_A$, справа) сверху вниз. Представлены перфузия и вентиляция (на единицу объема легкого) на различной высоте легкого. Так как перфузия с высотой сильнее варьируется, чем вентиляция, вентиляционно-перфузионное отношение $\dot{V}_A/\dot{Q}$ вверху выше и внизу ниже, чем в середине, что значит — выше или ниже, чем отношение общей вентиляции к общей перфузии. Значения P_{O_2} и P_{CO_2}, которые получаются из этой неравномерности $\dot{V}_A/\dot{Q}$, показаны на примере трех альвеолярных участков (I, II, III)

71.2. ВЛИЯНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ НЕРАВНОМЕРНОСТИ $\dot{V}_A/\dot{Q}$ НА АЛЬВЕОЛЯРНЫЕ ПАРЦИАЛЬНЫЕ ДАВЛЕНИЯ

Альвеолярная вентиляция ($\dot{V}_A$) доставляет к альвеолам O_2, а альвеолярная перфузия ($\dot{Q}$) обеспечивает транспорт O_2 к тканям (см. рис. 68.1). На основании этого легко понять, что концентрация O_2 в альвеолярном воздухе, или альвеолярное парциальное давление O_2 (P_A), зависит как от $\dot{V}_A$, так и от $\dot{Q}$. Чем выше $\dot{V}_A$ для определенного участка легкого и чем ниже $\dot{Q}$ в этом участке, тем выше P_A для O_2, т.е. тем «свежее» альвеолярный газ. Итак, высокое значение отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$ на участке легкого означает «свежий» альвеолярный воздух (парциальное давление O_2 близко к его значению во вдыхаемом воздухе); пониженное — что парциальные давления газов в альвеолах ближе к венозным значениям (рис. 71.2). Следовательно, неравномерность в $\dot{V}_A/\dot{Q}$ соответствует неравномерности альвеолярных и конечно-капиллярных парциальных давлений. Области, где это соотношение выше или ниже среднего, называют **гипервентилированными** или **гиповентилированными участками** (не надо путать с гипервентиляцией или гиповентиляцией, которые могут наступать при изменении дыхания или изменении обмена веществ). Области со средним значением отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$, которое также велико, как отношение общего $\dot{V}_A$ к общему $\dot{Q}$, называются **нормовентилируемыми участками**. Верхние участки легкого при прямой грудной клетке гипервентилированы, потому что их перфузия ограничена сильнее, чем вентиляция. Альвеолярное P_{O_2} этих участков приблизительно на 6 кПа выше, P_{CO_2} приблизительно на 2 кПа ниже, чем в базальных участках (см. рис. 71.1).

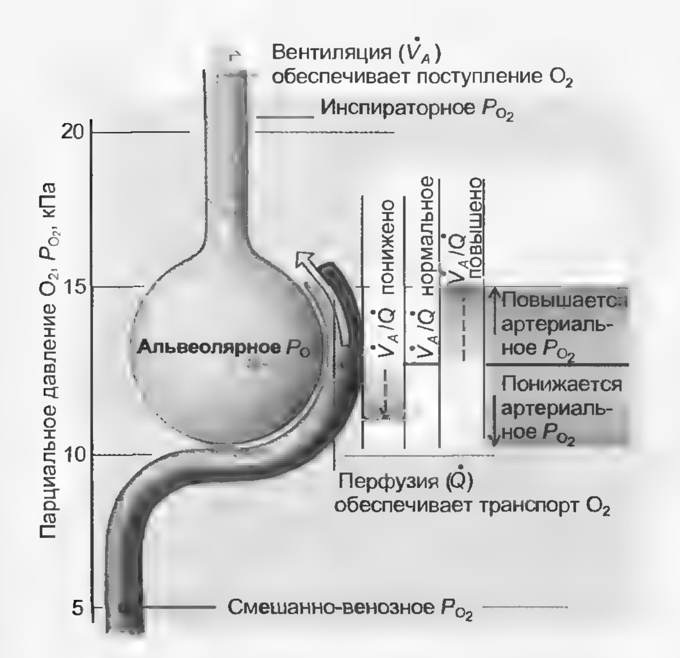


Рис. 71.2. Отношение вентиляции и перфузии ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) альвеолы определяет ее газовый состав (здесь показан только O_2). Альвеолярная вентиляция ($\dot{V}_A$) определяет доставку O_2 к альвеоле, перфузия ($\dot{Q}$) — отправку O_2 из нее с кровью. Альвеолярное P_{O_2} определяется через отношение $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Если $\dot{V}_A$ повышает $\dot{Q}$, т.е. $\dot{V}_A/\dot{Q}$ становится пониженным, содержание O_2 в альвеолярном воздухе уменьшается, альвеолярное P_{O_2} снижается, а с ним — и артериальное P_{O_2}. Наоборот, альвеолярный воздух будет содержать большее количество O_2 при увеличении $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Вследствие этого альвеолярное и артериальное P_{O_2} также увеличиваются. Это представлено в правой части рисунка (левая шкала). Для CO_2 при повышении $\dot{V}_A/\dot{Q}$ альвеолярное и артериальное P_{CO_2} снижаются, при уменьшении $\dot{V}_A/\dot{Q}$ — повышаются. Высокое значение $\dot{V}_A/\dot{Q}$ является «свежим альвеолярным воздухом», низкое $\dot{V}_A/\dot{Q}$ — «использованным альвеолярным воздухом». При $\dot{V}_A/\dot{Q} - 0$ вентиляция альвеол отсутствует, но есть перфузия. При этом P_{O_2} капиллярной крови остается смешанно-венозным и сходным с P_{O_2} альвеолярного воздуха. При $\dot{V}_A/\dot{Q} \to \infty$ перфузия отсутствует, но есть вентиляция. При этом альвеолярное P_{O_2} остается неизменным в рамках инспираторных значений

71.3. РЕГИОНАЛЬНАЯ НЕРАВНОМЕРНОСТЬ $\dot{V}_A/\dot{Q}$, УМЕНЬШАЮЩАЯ ОБЩИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ГАЗООБМЕН

Гипервентилированные области с их «свежим» альвеолярным воздухом сильно способствуют газообмену, а гиповентилированные области — в меньшей степени. Можно было бы предположить, что неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$ не уменьшит общий легочный газообмен. То, что это положение неправильно, демонстрирует рис. 71.3, на котором упрощенно представлены две области, гипервентилированная (альвеолярный участок 1) и гиповентилированная (альвеолярный участок 2). На участке 1 альвеолярное и конечно-капиллярное P_{O_2} имеют высокие значения, на участке 2 — низкие. Выдыхаемый альвеолярный воздух представляет собой смесь из обеих областей. Так как гипервентилированный участок в большей степени вносит свой вклад в выдыхаемый воздух, чем гиповентилированный, то смешанное альвеолярное P_{O_2} ближе к P_{O_2} гипервентилированного участка, чем к P_{O_2} гиповентилированного. В крови гиповентилированная (гиперперфузированная) область больше способствует смешиванию, поэтому все происходит наоборот. Артериальное P_{O_2} лежит ближе к P_{O_2} гиповентилированного участка.

В легких артериальное P_{O_2} ниже, чем P_{O_2} в смешанно-альвеолярном газе. Значит, возникает **альвеолярно-артериальная разность P_{O_2}**, обозначаемая как AaD_{O_2} для легких в целом, хотя в каждом участке альвеолярный газ и газ конечно-капиллярной крови имеют одинаковое парциальное давление, т.е. ни в одном участке нет альвеоло-капиллярной разности P_{O_2}. AaD_{O_2} является выражением ограниченного газообмена легкого, что становится понятно при рассмотрении крайнего случая: если одна часть легкого получает всю вентиляцию, а другая всю перфузию, то газообмен прекращается. То, что представлено на рис. 71.3 для двух альвеолярных участков, относится также к нормальному легкому с очень большим количеством функционально-различных параллельных альвеолярных участков. Для

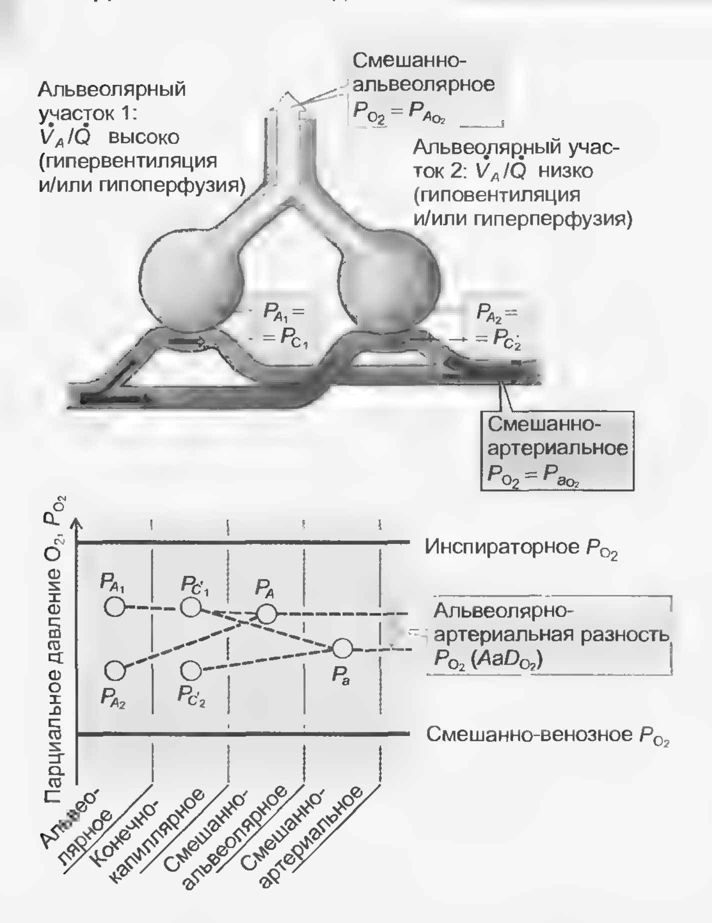


Рис. 71.3. Неравномерное распределение вентиляции ($\dot{V}_A$) и перфузии ($\dot{Q}$) приводит к возникновению разности парциального давления между альвеолярным воздухом и артериальной кровью, хотя в каждой альвеоле парциальные давления газа в воздухе и в крови (P_A и $P_{C'}$) равны друг другу. Для пояснения представлено легкое, построенное из двух альвеолярных участков. В участке 1 $\dot{V}_A$ высокое и $\dot{Q}$ низкое, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ высокое (относительно гипервентилированный участок), поэтому газ «свежий», т. е. альвеолярный воздух близок к атмосферному (относительно высокое P_{O_2}, низкое P_{CO_2}). Участок 2, как раз наоборот, относительно гиповентилированный. Смешанно-альвеолярный газ, который, например, в конце экспирации может собираться у рта, смешан из большей порции воздуха, поступающего из участка 1 с высоким P_{O_2}, и меньшей порцией воздуха, поступающего из участка 2 с низким P_{O_2}. В этом смешанном воздухе P_{O_2} будет ближе к , чем к P_{A_2}. Так как из участка 2 оттекает больше крови, чем из участка 1, при смешивании этих порций артериальное P_{O_2} ближе к $P_{C'_2}$, чем к $P_{C'_1}$. На нижней диаграмме на шкале P_{O_2} представлены альвеолярные (P_{A_1} и P_{A_2}) и конечно-капиллярные значения обоих участков ($P_{C'_1}$ и $P_{C'_2}$). Смешивание воздуха в газовой фазе ведет к смешанно-альвеолярному значению P_A, лежащему ближе к P_{A_1} (приходит больше газа от участка 1, чем от участка 2), смешивание крови — к приближению артериального значения P_a, к $P_{C'_2}$ (приходит больше крови от участка 2, чем от участка 1). Для всего легкого в целом характерна альвеолярно-артериальная разность P_{O_2} (AaD_{O_2}). Для CO_2 характерна соответственно меньшая aAD_{CO_2}

примера, продемонстрированного на рис. 71.1, можно рассчитать AaD_{O_2} равным 0,5 кПа. Таким образом, эти большие региональные различия альвеолярного P_{O_2}, в целом, мало сказываются на величине усредненного альвеолярного P_{O_2}. При нарушении функции легких неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$ усиливается, что является наиболее частой причиной нарушения газообмена в легких при патологии.

71.4. ГИПОКСИЧЕСКАЯ ВАЗОКОНСТРИКЦИЯ В ЛЕГКИХ, УМЕНЬШАЮЩАЯ НЕРАВНОМЕРНОСТЬ $\dot{V}_A/\dot{Q}$

Степень региональных различий $\dot{V}_A/\dot{Q}$ и P_{O_2} и P_{CO_2} в альвеолярном воздухе и легочно-капиллярной крови была бы более выражена, если бы не существовало механизмов **гипоксической вазоконстрикции** легочных сосудов. В гиповентилированных (относительно гиперперфузированных) альвеолярных участках, в которых P_{O_2} низкое, возникает вазоконстрикция, из-за чего перфузия сокращается и величина $\dot{V}_A/\dot{Q}$ возрастает. Это противодействует снижению P_{O_2}. Обратный эффект будет наблюдаться в гипервентилированных участках. Так как выраженная региональная неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$ снижает функцию газообмена легкого (см. выше), гипоксическая вазоконстрикция благоприятна для нормализации газообмена. Обратная ситуация складывается в капиллярных участках большого круга кровообращения, где гипоксическая вазодилятация благоприятствует доставке O_2 к тканям. Различия основаны на том, что O_2 переходит в кровь капилляров легкого, а из крови капилляров тела переходит в клетки ткани.

71.5. ЭФФЕКТ НЕРАВНОМЕРНОСТИ $\dot{V}_A/\dot{Q}$, МНОГО БОЛЬШИЙ ДЛЯ O_2, ЧЕМ ДЛЯ CO_2

Неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$ будет действовать на CO_2 меньше, чем на O_2, так как эффекты венозного примешивания (гиповентилированные участки) для CO_2 меньше, чем для O_2. Причина этого в том, что как показывает вертикальный характер кривой связывания CO_2 кровью, значения венозной и артериальной крови близки.

Итак, кровь, оттекающая по капиллярам из различных областей с $\dot{V}_A/\dot{Q}$ неравномерностью, смешивается, что служит причиной AaD_{O_2}. Естественно, что смешивание крови, оттекающей из разных участков легких, влияет на CO_2, так что возникает aAD_{CO_2}. Их значения, разумеется, меньше, чем для O_2. Для примера, представленного на рис. 71.2, aAD_{CO_2} составляет только около 0,1 кПа. Это видно на кривой связывания кровью CO_2, имеющей более вертикальный характер по сравнению с кривой связывания кровью O_2 (см. рис. 69.11). Состав артериальной крови определяется, в основном, гиповентилированными (гиперперфузированными) областями, в которых парциальное давление газов сдвинуто к значению смешанной венозной крови, но из-за более вертикального характера кривой связывания CO_2 P_{CO_2} лежит близко к артериальному значению. Вследствие этого, приток крови из гиповентилированных областей легких и неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$ очень мало повышают P_{CO_2} по сравнению с тем значением, которое было бы в легком при равномерном распределении $\dot{V}_A/\dot{Q}$.

71.6. ГИПЕРВЕНТИЛИРОВАННЫЕ ОБЛАСТИ И АЛЬВЕОЛЯРНОЕ МЕРТВОЕ ПРОСТРАНСТВО. ГИПОВЕНТИЛИРОВАННЫЕ ОБЛАСТИ И ВЕНОЗНОЕ ПРИМЕШИВАНИЕ

Исходя из среднего значения $\dot{V}_A/\dot{Q}$, которое было бы в легких, если бы $\dot{V}_A$ и $\dot{Q}$ повсюду были бы распределены равномерно (**идеальное легкое**), в здоровом легком находятся все степени гипер- и гиповентилированных участков (рис. 71.4). Крайние случаи сводятся, во-первых, к областям со значением $\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$, которые называются шунтами, так как примешивают венозную кровь к артериальной, и, во вторых, к другим областям со значениями $\dot{V}_A/\dot{Q} \to \infty$, называемым **альвеолярным мертвым пространством**. Так как все гиповентилированные районы хорошо снабжаются кровью (что показано на основе их альвеолярной вентиляции), они участвуют в венозном примешивании так же, как гипервентилированные участки в альвеолярном мертвом пространстве. Как способствуют альвеолярное вентилирование мертвого пространства и венозное примешивание созданию разности между альвеолярными и артериальными парциальными давлениями (AaD_{O_2} и aAD_{CO_2})? Рис. 71.5 показывает, что венозное примешивание сильно влияет на парциальное давление O_2, но практически не влияет на парциальное давление CO_2 (см. выше). Альвеолярная вентиляция мертвого пространства влияет, напротив, на парциальные давления O_2 и CO_2 приблизительно в одинаковой степени. Из этого становится понятным, что многие нарушения функций легких, усиливающие неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$, ведут, скорее, к артериальной гипоксии, чем к задержке CO_2 с артериальной гиперкапнией.

В венозном смешивании участвуют не только гиповентилированные (или до сих пор вообще не вентилированные) участки легкого. В системе сосудов легочного кровообращения находятся анатомические шунты (см. рис. 71.4). Это сосуды, несущие кровь в артериальное русло в обход вентилируемых участков легких. В нормальных условиях шунтами являются бронхиальные артерии, в которых часть притекающей крови, омывая бронхи, теряет кислород и поступает в легочные вены. Они обеспечивают приток части венозной крови в легочные вены, несущие артериализированную кровь. Еще один небольшой шунт — это тибезиевы вены (vv. Thebesii), по которым небольшая часть венозной крови

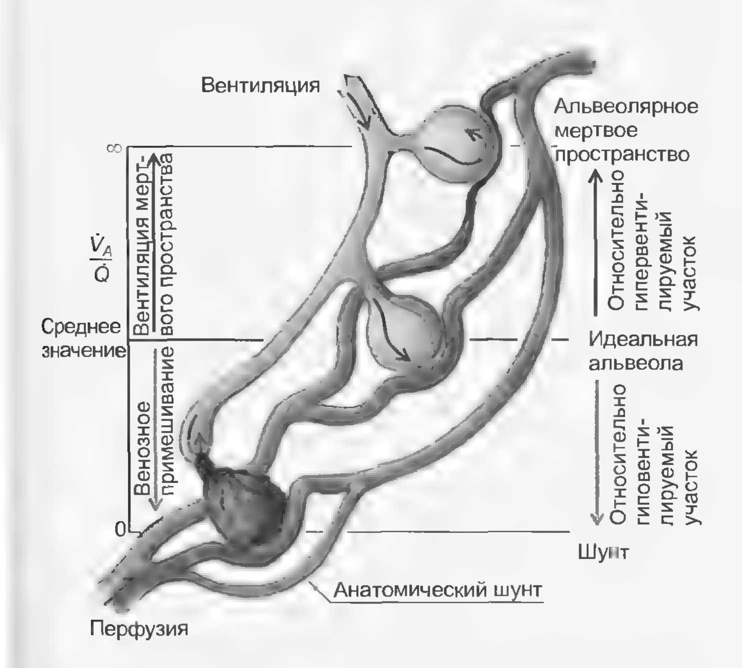


Рис. 71.4. Вентиляционно-перфузионное отношение в здоровом легком. Уже в нормальном легком находятся участки с очень различными значениями $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Идеальные альвеолы обозначают все те участки, чьи $\dot{V}_A/\dot{Q}$ приближаются к среднему значению (общее $\dot{V}_A$/общее $\dot{Q}$; по табл. 68.1 это значение при физическом покое составляет 5,6/6,2 = 0,90). Участки с более высоким значением относительно гипервентилированы, с экстремом в $\dot{V}_A/\dot{Q} \to \infty$. Они входят в понятие «альвеолярная вентиляция мертвого пространства». Участки с более низким значением $\dot{V}_A/\dot{Q}$ относительно гиповентилированы. Их экстрем ($\dot{V}_A/\dot{Q} - 0$) представляет собой шунт. Все эти участки способствуют примешиванию венозной крови. Кровь, не соприкасающаяся с альвеолами, называется анатомическим шунтом. Функционально она ведет себя как кровь, которая протекает мимо невентилированных альвеол

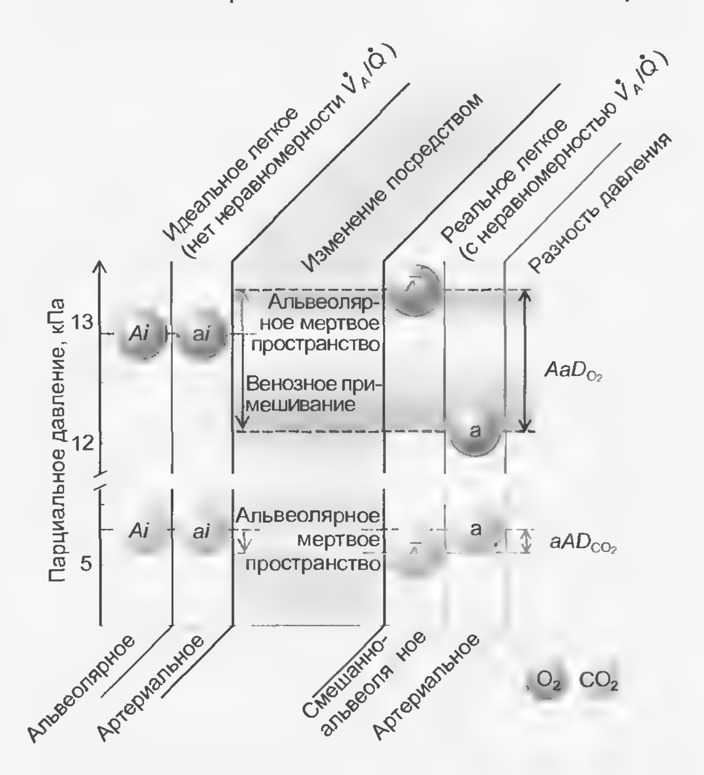


Рис. 71.5. Альвеолярные и артериальные парциальные давления для O_2 и CO_2 в идеальном и реальном легких. В идеальном легком (нет неравномерности $\dot{V}_A/\dot{Q}$, слева) значения P_A и P_a одинаковы (идеальные значения *Ai* и *ai*). В реальном легком (нормальная неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$, справа) парциальное давление в смешанном альвеолярном воздухе ($\bar{A}$) для O_2 выше, а для CO_2 ниже, чем их значения в идеальном легком (*Ai*). Для O_2 артериальное парциальное давление (а) ниже, чем идеально-альвеолярное (*Ai*), для CO_2 оба значения одинаковы (*Ai* = а). Разность между *Ai* и $\bar{A}$ является результатом альвеолярной вентиляции мертвого пространства (которое отражается одинаково сильно на O_2 и CO_2). Разность между *Ai* и *a* основывается на примешивании венозной крови (которое для CO_2 является практически не измеряемо). Отсюда AaD_{O_2} больше, чем aAD_{CO_2}

из русла коронарного кровообращения сбрасывается в полость левого желудочка. Вместе эти естественные шунты составляют в норме около 2 % сердечно-временного объема. Увеличение этого процента связано, например, с внутрилегочными шунтами, образующимися вследствие легочного ателектаза или сосудистых аномалий. Патологически увеличенный шунт появляется, например, при врожденных пороках сердца (порок развития больших сосудов, так называемая тетрада Фалло).

Альвеолярная вентиляция мертвого пространства по отношению к гипервентилированным участкам составляет у здоровых людей 3 – 12 % общей альвеолярной вентиляции. Итак, общее мертвое пространство, также называемое **физиологическим**, или **функциональным, мертвым пространством,** состоит из анатомического мертвого пространства, не участвующего в газообмене воздухоносных путей, альвеолярного мертвого пространства и перенасыщенных воздухом альвеолярных полостей.

Резюме

1. Под влиянием силы тяжести перфузия ($\dot{Q}$), или объемная скорость кровотока, распределена во всех участках легкого неравномерно. Подобная неравномерность справедлива и для альвеолярной вентиляции ($\dot{V}_A$). Существуют относительно гипервентилированные, или гипоперфузированные, и гиповентилированные, или гиперперфузированные, альвеолярные участки.

2. Вертикальный градиент альвеолярной вентиляции менее выражен, чем вертикальный градиент альвеолярной перфузии, так что вентиляционно-перфузионное отношение $\dot{V}_A/\dot{Q}$ в верхних участках легких выше, чем в нижних.

3. Даже в здоровом легком $\dot{V}_A$ и $\dot{Q}$ распределены неравномерно; это называется неравномерностью вентиляционно-перфузионного отношения $\dot{V}_A/\dot{Q}$.

4. Альвеолярная вентиляция ($\dot{V}_A$) доставляет к альвеолам O_2, а альвеолярная перфузия ($\dot{Q}$) обеспечивает его транспорт к тканям.

5. Гипервентилированные области с их «свежим» альвеолярным воздухом сильно способствуют газообмену; гиповентилированные области способствуют газообмену в меньшей степени.

6. Степень региональных различий $\dot{V}_A/\dot{Q}$ и с ними – региональных различий P_{O_2} и P_{CO_2} в альвеолярном воздухе и легочно-капиллярной крови были бы более выражены, если бы не существовали механизмы гипоксической вазоконстрикции легочных сосудов.

7. Действие неравномерности $\dot{V}_A/\dot{Q}$ будет для CO_2 меньше, чем для O_2, так как эффекты венозного примешивания для углекислого газа меньше, чем для кислорода.

Вопросы для повторения

1. Объясните, почему вентиляция и перфузия неравномерно распределяются в легком.
2. Что такое региональная неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$?
3. Какие области называют гипервентилированными и гиповентилированными участками, а какие — нормовентилируемыми?
4. Что такое альвеолярно-артериальная разность P_{O_2}?
5. В чем заключаются механизмы гипоксической вазоконстрикции легочных сосудов?
6. Почему эффект неравномерности $\dot{V}_A/\dot{Q}$ является много бо́льшим для O_2, чем для CO_2?
7. Что и почему называют альвеолярным мертвым пространством?



ПАРАМЕТРЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ГАЗЫ КРОВИ: НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ И НАРУШЕНИЯ

72.1. НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Артериальные газы крови характеризуются парциальными давлениями O_2 и CO_2, концентрацией или насыщением O_2, а также значением артериального pH. Эти параметры клинически важны для оценки функционального состояния легких. Артериальная гипоксемия — это характеристика функциональных легочных нарушений. Их причины можно оценить из отношения артериального P_{CO_2} (повышается или нормальное) и характера изменения артериального P_{O_2} при подаче O_2 в качестве инспираторного воздуха.

В табл. 72.1 нормальные значения получены в состоянии физического покоя. Разность парциального давления между альвеолярным воздухом и артериальной кровью (кровь v. pulmonalic и артерий большого круга кровообращения) обусловлена неравномерностями $\dot{V}_A/\dot{Q}$ и артерио-венозными шунтами, которые находятся также в здоровом легком. Даже в здоровом легком с возрастом увеличивается неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$, что ведет к артериальной **гипоксемии** (понижение артериального P_{O_2} и артериального насыщения O_2). При этом артериальное P_{CO_2} практически не изменяется. Так, с одной стороны, неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$ оказывает влияние на артериальное P_{CO_2} меньше, чем на артериальное P_{O_2} (см. рис. 71.5). С другой стороны, изменения артериального P_{CO_2} ведут к изменениям вентиляции, которые с помощью хеморецепторов удерживают значения артериального P_{CO_2} в нормальном диапазоне.

Таблица 72.1

Средние нормальные значения параметров артериального и смешанно-венозного газа крови у молодых мужчин в состоянии физического покоя. Нормальные значения, характеризующие дыхание и газообмен, см. в табл. 68.1

Параметр	Символ	Нормальное значение и единицы измерения
Артериальная кровь (а)		
Парциальное давление O_2	P_{aO_2}	12,0 кПа (90 мм рт. ст.)
Парциальное давление CO_2	P_{aCO_2}	5,3 кПа (40 мм рт. ст.)
Альвеолярно-артериальная разность P_{O_2}	AaD_{O_2}	1,3 кПа (10 мм рт. ст.)
Артерио-альвеолярная разность P_{CO_2}	aAD_{CO_2}	0,1 кПа (1 мм рт. ст.)
Концентрация O_2	C_{aO_2}	197 мл · $л^{-1}$ (8,8 ммоль · $л^{-1}$)
Насыщение гемоглобина O_2	S_{aO_2}	0,97
Концентрация CO_2	C_{aCO_2}	493 мл · $л^{-1}$ (22,0 ммоль · $л^{-1}$)
pH	pH_a	7,40
Смешанно-венозная кровь ($\bar{v}$)		
Парциальное давление O_2	$P_{\bar{v}O_2}$	5,3 кПа (40 мм рт. ст.)
Парциальное давление CO_2	$P_{\bar{v}CO_2}$	6,1 кПа (46 мм рт. ст.)
Концентрация O_2	$C_{\bar{v}O_2}$	147 мл · $л^{-1}$ (6,6 ммоль · $л^{-1}$)
Насыщение гемоглобина O_2	$S_{\bar{v}O_2}$	0,75
Концентрация CO_2	$C_{\bar{v}CO_2}$	535 мл · $л^{-1}$ (23,9 ммоль · $л^{-1}$)
pH	$pH_{\bar{v}}$	7,37

72.2. КАК РАЗЛИЧИТЬ ПРИЧИНЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОКСЕМИИ?

Артериальная гипоксемия, являющаяся типичным признаком нарушения функции респираторной системы, может быть следствием как пульмональных, так и экстрапульмональных заболеваний. Ее причины можно, как показано ниже, дифференцировать.

72.2.1. Дыхание чистым O_2 как метод дифференцирования неравномерности $\dot{V}_A/\dot{Q}$ от шунта

Как увеличенная неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$, так и увеличение артерио-венозного шунтирования ведут к гипоксемии с нормальным артериальным P_{CO_2}. При этом AaD_{O_2} повышается при крайне незначительном повышении aAD_{CO_2} (см. табл. 72.2).

Для различия обоих факторов пациенту дают короткое время дышать 100%-м O_2 и измеряют артериальное P_{O_2}. Если в этих условиях существует неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$, то артериальное P_{O_2} повышается при дыхании O_2, так как плохо вентилированные альвеолы получают достаточно кислорода для насыщения капиллярной крови. При существовании артерио-венозного шунта, напротив, артериальное P_{O_2} не меняется, так как кровь через шунт течет в обход вентилируемых альвеол, не контактируя с ними.

72.2.2. Сложность отличия нарушений диффузии от неравномерности $\dot{V}_A/\dot{Q}$

Нарушения диффузии также ведут к гипоксемии с повышенным AaD_{O_2} (табл. 72.2). Из-за хорошей диффузионной способности CO_2 практически не повыша-

Таблица 72.2

Причины гипоксии и влияние на дыхание чистого кислорода

	P_{aO_2}	AaD_{O_2}	P_{aCO_2}	aAD_{CO_2}	P_{aO_2} повышается при 100%-м O_2
Увеличение неоднородности $\dot{V}_A/\dot{Q}$	↓	↑	—	↑	Да
Увеличение артерио-венозного шунта	↓	↑	—	—	Нет
Нарушение диффузии	↓	↑	—	—	Да
Гиповентиляция	↓	—	↑	—	Да, но медленно и осторожно

Примечание. ↑ увеличение; ↓ уменьшение; – неизмененное.

ется aAD_{CO_2}. Дыхание чистым кислородом ведет к повышению артериального P_{O_2}, так как разность парциального давления в альвеолах повышается, т.е. диффузионные нарушения и неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$ имеют очень похожую картину симптомов и ведут себя при дыхании чистым кислородом одинаково. Для их различия должна быть выявлена клиническая картина симптомов и изучены истории болезни.

72.2.3. Гиповентиляция

Общая альвеолярная гиповентиляция ведет к артериальной гипоксемии и артериальной гиперкапнии (см. табл. 72.2), причем меняются оба параметра: P_{O_2} и P_{CO_2}. Повышение артериального P_{CO_2} приводит к сильному учащению и углублению дыхания и удалению CO_2 из организма. При нарушениях ЦНС или невозможности изменения дыхания из-за слабости дыхательных мышц или механической закупорки дыхательных путей повышение P_{CO_2} будет сохраняться, однако гиповентиляция продолжится. Повышение инспираторной концентрации O_2 может легко устранить артериальную гипоксемию, однако в некоторых случаях вследствие отсутствия (по тем или иным причинам) реакции дыхательной системы на увеличенное P_{CO_2} артериальной крови, оно может повышаться и дальше. Так как концентрация CO_2 во вдыхаемом воздухе близка к нулю, его повышенная концентрация в артериальной крови снижается только при устранении гиповентиляции, например, искусственным дыханием. На рис. 72.1 представлены разнообразные нарушения, которые могут наступить в результате гиповентиляции.

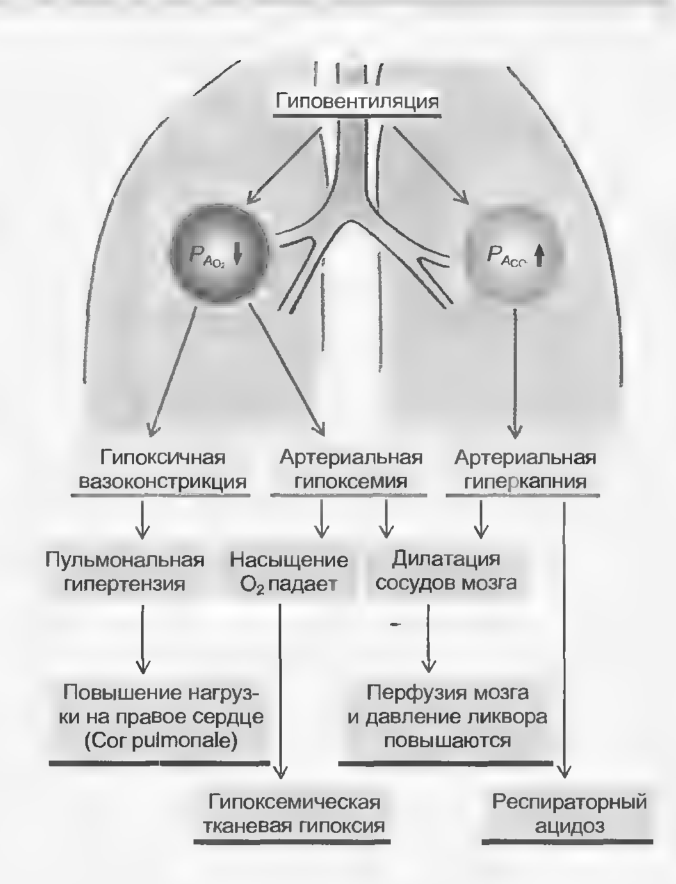


Рис. 72.1. Влияние гипервентиляции. Она ведет к альвеолярной и артериальной гипоксиям (слева) и гиперкапниям (справа). Пульмональная гипертензия (повышенное кровяное давление в артериальном пути легочного кровотока как следствие гипоксичной вазоконстрикции легочных сосудов) создает повышенную нагрузку на правое сердце и ведет при более длительном продолжении к его недостаточности. Гипоксимичная тканевая гипоксия и респираторный ацидоз рассматриваются далее. Гипоксическое и гиперкапническое расширения сосудов мозга ведут к повышенной перфузии мозга с повышающимся давлением в желудочках мозга и появлением неврологических симптомов

Резюме

1. Артериальные газы крови характеризуются парциальными давлениями O_2 и CO_2, концентрацией или насыщением O_2, а также значением артериального pH.

2. Артериальная гипоксемия, являющаяся признаком нарушения функции респираторной системы, может быть следствием как пульмональных, так и экстрапульмональных заболеваний.

Вопросы для повторения

1. Что такое артериальная гипоксемия?

2. Как можно дифференцировать причины артериальной гипоксемии?



РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ

ГЛАВА

Регуляция дыхания — это способность легочной вентиляции приспосабливаться к потребностям обмена веществ организма. Медуллярные респираторные нейроны посылают ритмические импульсы, характер которых может изменяться благодаря ряду афферентных влияний различной продолжительности и интенсивности. Особенно хорошо описаны афферентные влияния с легочных рецепторов растяжения и артериальных и центральных хеморецепторов. Однако все эти описания не могут объяснить ни установки нормального дыхания, ни его приспособления к работе.

73.1. ЦЕНТРАЛЬНЫЙ РИТМОГЕНЕЗ

Дыхательные движения (сокращения дыхательных мышц) вызываются группами нейронов в продолговатом мозге (medulla oblongata), обладающими ритмической активностью. При отведении потенциалов с помощью микроэлектродов у собак и кошек там нашли нейроны, деятельность которых строго связана с дыхательным ритмом. При этом обнаружили инспираторные нейроны, активные при вдохе (но обусловливающие также и экспирацию), и экспираторные нейроны, разряд биоэлектрической активности которых приходится на выдох. Точный анализ этой активности позволил разделить инспираторные и экспираторные нейроны на подгруппы. Инспираторные нейроны лежат в области ядра одиночного пути (tractus solitarius) и вблизи двойного ядра (nucleus ambiguous), а также в шейных сегментах С1 и С2 спинного мозга. Экспираторные нейроны находятся рядом с nucleus ambiguous рострально по отношению nucleus retrofacialis (рис. 73.1). Ритмическая активность этих дыхательных нейронов продолговатого мозга основана на комплексном переключении. Поэтому, в целом, они называются также генератором ритма. Это название более предпочтительно, чем понятие «дыхательный центр» вследствие того, что из-за рассеянного положения этих нейронов данный центр едва ли можно строго локализовать. Для формирования ритмогенеза важны не только противоположные процессы, такие как возбуждение и торможение дыхательных нейронов, но и тонические (неспецифические) активирующие влияния на них из ретикулярной формации (formation reticularis), которые модулируются через специфические и неспецифические афферентные входы с различных периферических рецепторов организма. К этим модулирующим влияниям необходимо отнести и описанные ниже обратимую афферентацию и возбуждение других дыхательных структур ЦНС, участвующих в формировании процесса дыхания. Респираторные нейроны в продолговатом мозге синаптически связаны не только с другими респираторными нейронами этой части мозга, но и со спинальными мотонейронами дыхательных мышц. При нормальном спокойном дыхании активность респираторных нейронов продолговатого мозга не связана с возбуждением экспираторных мотонейронов, и, фактически, выдох в покое происходит пассивно. Генератор ритма создает базальный ритм, который модифицируется другими влияниями (например, возбуждением различных дыхательных нейронов), частично — выше расположенными центрами мозга и частично — различными рецепторами организма, которые и адаптируют его к необходимым условиям. Часть дыхательных нейронов имеет обратную связь и обеспечивает гомеостаз дыхательной системы (регуляция). Другие не имеют обратной связи.

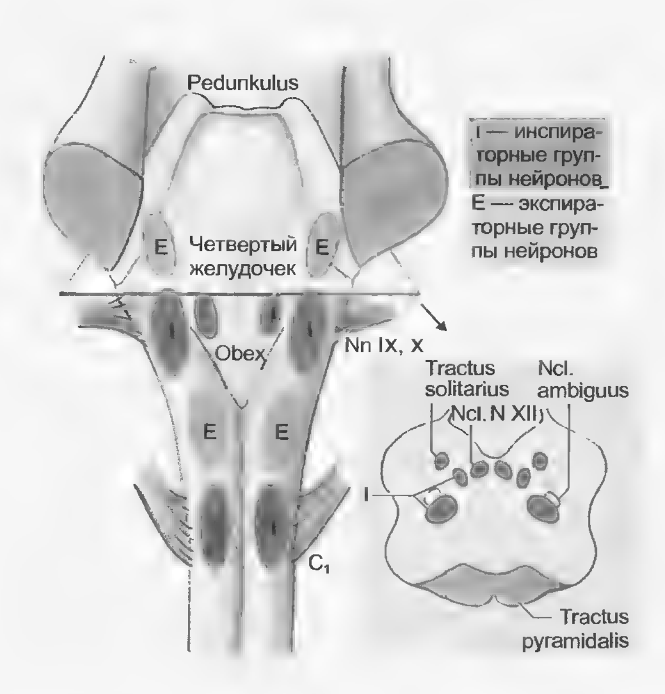


Рис. 73.1. Распределение респираторных нейронов в стволе мозга. Слева: вид на medulla oblongata после отделения малого мозга. Инспираторные (I, оранжевые) и экспираторные (E, зеленые) нейронные группы и их приблизительное расположение. В действительности они находятся внутри ретикулярной формации и их трудно отграничить. Справа: поперечный срез на данном уровне с инспираторными нейронными группами. Nn. IX, X — места выхода nn. Glossopharyngeus и Vagus. Ncl. N XII — ядра подъязычного нерва

73.2. ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА

73.2.1. Механорецепторы дыхательного аппарата

Медленно адаптирующиеся рецепторы растяжения легких и рефлекс растяжения

У животного, находящегося под наркозом, растяжение легких тормозит сократительную активность диафрагмы, а сжатие усиливает ее. Перерезка обоих блуждающих нервов устраняет эти эффекты и ведет одновременно к углублению и замедлению дыхания в покое. Это влияние рефлекса растяжения легких с тормозящим действием на вдох (инспирацию), который может препятствовать их перерастяжению. Растяжение легких и глубина дыхания являются соответственно составляющими частями замкнутого контура управления с обратной связью, поэтому это растяжение как следствие возбуждения дыхательного центра, в свою очередь, влияет на деятельность дыхательного центра.

Этот рефлекс, называемый рефлексом Геринга – Брейера, возникает с медленно адаптирующихся рецепторов растяжения в стенке трахеи и бронхов (рецепторов растяжения легких). Афферентные пути проходят в составе блуждающих нервов и достигают респираторных нейронов в продолговатом мозге. Как показали исследования с обратимым выключением блуждающих нервов, у людей для формирования нормального спокойного дыхания рефлекс Геринга–Брейера не имеет большого значения. Однако при усиленном дыхании он ограничивает глубину дыхания. Активация рецепторов растяжения легких вызывает также рефлекторное расширение бронхов (бронходилятация) и стимуляцию сердечной активности, что имеет значение при физической работе.

Другие рецепторы легких

Спадение легких (резкое уменьшение их объема), например, при пневмотораксе, ведет к повышению частоты дыхания. В этом рефлексе участвуют быстроадаптирующиеся рецепторы, расположенные в слизистой оболочке бронхиального дерева, которые называются ирритантными. Они возбуждаются при раздражении этой оболочки газами и пылью. Эти нервные окончания отвечают за рефлекторные изменения типа дыхания при большом количестве легочных заболеваний и являются наряду с этим причиной сужения бронхов и спазма гортани. Быстроадаптирующиеся рецепторы в стенке трахеи вызывают кашлевой рефлекс.

Третья группа рецепторов, формируемых окончаниями немиелинизированных (С-волокна) или тонких миелинизированных окончаний афферентных волокон блуждающего нерва, встречаются в бронхиальных и альвеолярных стенках. Последние также называются J-рецепторами. Они возбуждаются при скоплении жидкости в альвеолярной стенке (отек) и под влиянием ряда биологически активных веществ (например, гистамина, брадикинина, простагландина), которые освобождаются при заболеваниях и травмах легкого. Возбуждение этих окончаний ведет к апноэ, снижению частоты сердечных сокращений и артериального кровяного давления, а также к спазму гортани и уменьшению активности скелетной мускулатуры в связи с торможением α-мотонейронов. Это комплексный соматический и висцеральный рефлекторный ответы.

Мышечные веретена

В формировании дыхания широко участвуют собственные спинальные рефлексы дыхательных мышц. За исключением диафрагмы, дыхательные мышцы, так же как и другие поперечно полосатые мышцы, содержат мышечные веретена, которые передают их афферентное влияние не только спинальным мотонейронам самих дыхательных мышц, но и респираторным нейронам продолговатого мозга. На этой основе деятельность дыхательных мышц может приспосабливаться к сопротивлению легких и грудной клетки.

73.2.2. Химические раздражители дыхательной системы

Изменение альвеолярной вентиляции изменяет значения P_{O_2}, P_{CO_2} и pH артериальной крови (см. рис. 68.3), что ведет к изменению дыхания. В свою очередь, изменения парциальных давлений газов артериальной крови и ее pH оказывают влияние на респираторные нейроны продолговатого мозга и, следовательно, на дыхание. Таким образом, альвеолярная вентиляция, газы артериальной крови и ее pH образуют замкнутый контур регуляции системы дыхания с обратной связью. Как и рефлекс растяжения легких, рефлексы с хеморецепторов также имеют физиологическое значение, так как удерживают парциальное давление артериальных газов на уровне необходимых значений и тем самым поддерживают гомеостаз организма в плане обеспечения O_2 и поддержания кислотно-щелочного равновесия (см. разд. XI).

Действие CO_2

При увеличении концентрации CO_2 в дыхательном воздухе повышается объем легочной вентиляции. Отношение между артериальным P_{CO_2} и минутным объемом дыхания, или так называемая кривая зависимости вентиляции легких от CO_2 (рис. 73.2, *а*), показывает, что при увеличении артериального P_{CO_2}, вентиляция может повышаться от 8 до 10 раз. Выше этой области вентиляция опять уменьшается как следствие наркотического действия CO_2.

Действие ионов H^+

Если значения pH артериальной крови ниже своего нормального значения, приблизительно равного 7,4, то это ведет к усилению дыхания, т.е. к увеличению вентиляции. Если pH артериальной крови выше этого значения, то вентиляция уменьшается (кривая дыхания в условиях изменения pH, рис. 73.2, *б*). Если уменьшение pH происходит при поступлении или увеличенном обра-

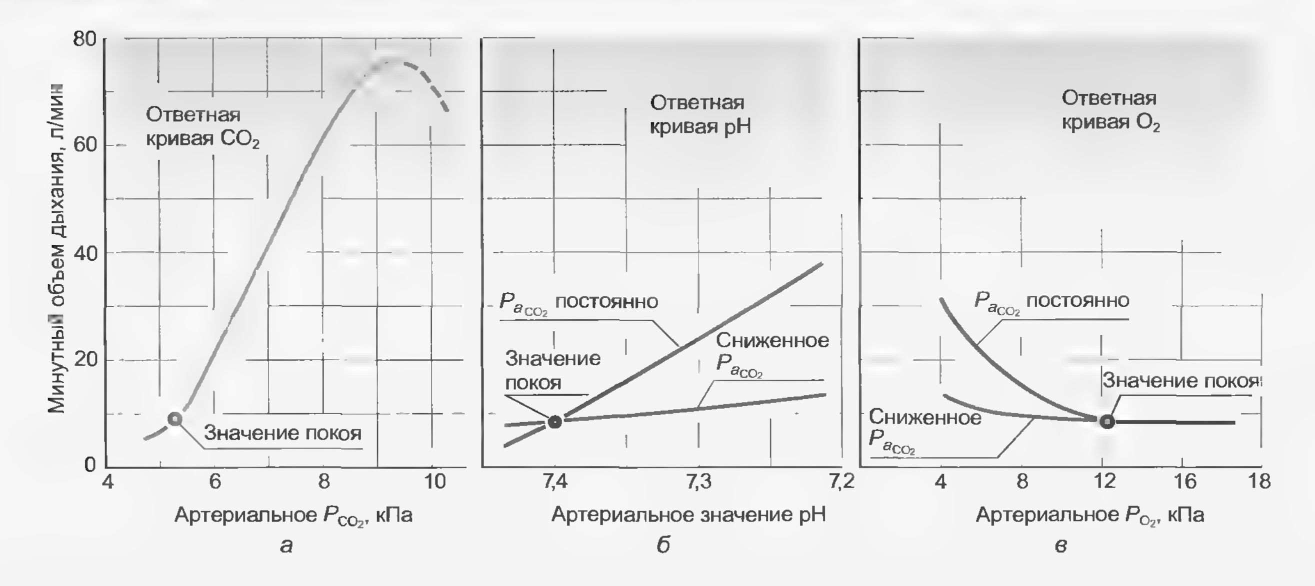


Рис. 73.2. Химические раздражители дыхательной системы. Изменение минутного объема дыхания (вентиляция) при изменениях артериальных значений P_{CO_2} (*а*), pH (*б*) и P_{O_2} (*в*). Эти соотношения называются ответными кривыми дыхания для CO_2, pH или O_2. Если артериальное P_{CO_2} (благодаря вдыханию CO_2) держится на постоянном уровне, то ответные кривые pH и O_2 (оранжевая в *б* и *в*) проходят много отвеснее, чем при отсутствии CO_2 во вдыхаемом воздухе (зеленые кривые). В воздухе парциальное давление O_2, P_{O_2}, должно при нормальном дыхании очень резко понизиться, прежде чем это приведет к заметному усилению дыхания

зовании ионов H^+, это приводит к довольно кратковременной и незначительной стимуляции дыхания, так как уже небольшое усиление вентиляции понижает артериальное P_{CO_2} ($P_{a_{CO_2}}$) (гипокапния), что тормозит дыхание (см. рис. 73.2, *а*). Если $P_{a_{CO_2}}$ поддерживается на постоянном уровне, то кривая в условиях изменения pH существенно более вертикальна.

Действие O_2

Недостаток O_2 в крови также стимулирует вентиляцию. Однако только сильное снижение артериального P_{O_2} ведет к выраженному увеличению вентиляции (кривая, отражающая изменение вентиляции при разных значениях P_{O_2} (рис. 73.2, *в* — зеленая кривая)). Обусловленное гипоксией увеличение вентиляции приводит к понижению P_{CO_2} артериальной крови, так что кривая, отражающая зависимость вентиляции от P_{O_2} представляет компромисс между усиливающей дыхание гипоксией и тормозящей дыхание гипокапнией. Экспериментальное поддержание артериального P_{CO_2} на постоянном уровне приводит к более вертикальному характеру кривой (оранжевая кривая). В области значений, соответствующих нормоксии, кривая имеет плоский характер. При значениях P_{O_2} выше 8 кПа O_2 не оказывает действия на дыхание, как и при гипероксии. Из трех химических раздражителей дыхания, CO_2, H^+ и O_2, углекислый газ оказывает наиболее сильное действие. Поэтому каждое изменение артериального P_{CO_2} ведет к изменению вентиляции, что вызывает возвращение P_{CO_2} артериальной крови к своему нормальному значению. Таким образом, нарушения легочной функции реже ведут к изменениям P_{CO_2} артериальной крови, чем к изменениям артериального P_{CO_2}.

Периферические и центральные хеморецепторы

Изменение дыхания под влиянием химических факторов осуществляется через **хеморецепторы**, которые частично лежат в крупных артериях (**периферические**), частично — в продолговатом мозге (**центральные**). Периферические хеморецепторы находятся в основном в каротидных тельцах (glomera carotica), расположенных в области бифуркации общих сонных артерий, и аортальных тельцах (glomera aortica), находящихся в верхней и нижней частях дуги аорты (рис. 73.3, *а*).

Каротидные тельца — это маленькие васкуляризированные образования, которые состоят из скопления клеток типа I. Эти клетки окутаны глиаподобными клетками типа II и имеют тесный контакт с открытыми капиллярами. Соседние клетки типа I связаны друг с другом (рис. 73.3, *б*) посредством щелевых контактов. Эти рецепторные структуры относятся к вторичным рецепторам, где у клеток типа I нет аксона, но они синаптически контактируют с терминалями афферентных волокон каротидного нерва. Одни и те же клетки типа I реагируют освобождением трансмиттера, который вызывает возбуждение связанных с ними афферентных волокон под влиянием как гипоксии, так и гиперкапнии и ацидоза. Гипоксия уменьшает по недостаточно изученному механизму проводимость K^+-каналов в мембране клеток типа I, что ведет к деполяризации их мембраны. Благодаря этому открываются потенциалуправляемые Ca^{2+}-каналы, и Ca^{2+} устремляется из внеклеточного пространства в клетку (рис. 73.3, *в*). Повышение цитозольной концентрации Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_{in}$) влияет на освобождение дофамина, который вызывает потенциал действия в афферентных волокнах каротидного нерва. Респираторные и нереспираторные нарушения кислотно-щелочного равновесия (см. разд. XI)

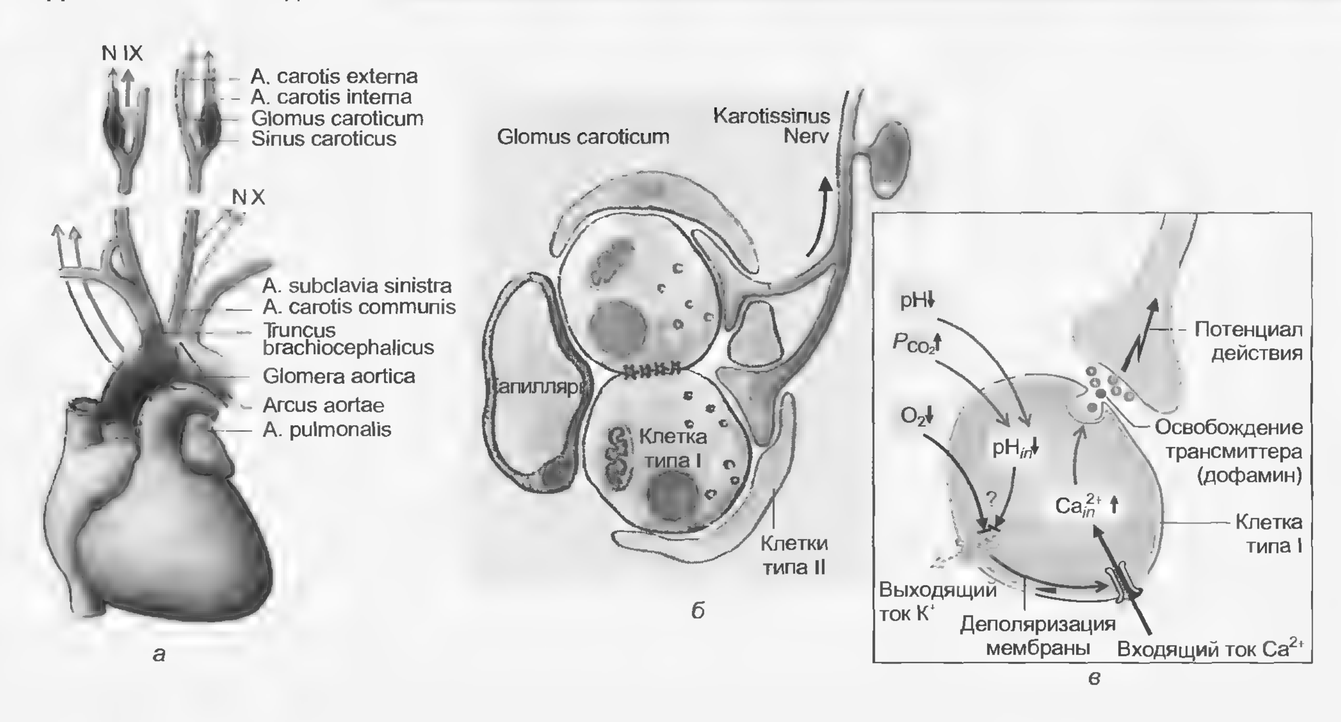


Рис. 73.3. Периферические хеморецепторы. (*а*) Каротидные тельца (glomera carotica) в месте разветвления сонной артерии получают кровь из наружной сонной артерии (a. carotis externa) и иннервируются языкоглоточным нервом (IX пара) (n. glossopharyngeus — N IX). По аортальным тельцам (glomera aortica) циркулирует кровь из аорты, и они иннервируются ветвями n. vagus (N X). Прессорецепторные области в области сонной артерии (sinus caroticus) и дуге аорты обозначены темно-коричневым цветом. (*б*) Показаны две клетки типа I с их синапсами на афферентных волокнах синусного нерва сонной артерии, причем обе окутаны глиаподобными клетками типа II и имеют тесный контакт с открытыми капиллярами. (*в*) Схематически представлены механизмы передачи сигнала с помощью трансмиттера (подробнее в тексте)

приводят к изменению внеклеточного pH или P_{CO_2}, вследствие чего меняется и внутриклеточный pH (pH_{in}) клеток типа I, что и вызывает их возбуждение (см. рис. 73.3, *в*). Уменьшение pH_{in} по недостаточно изученному механизму также уменьшает проводимость K^+-каналов клеток типа I, что запускает ту же последовательность событий, как при гипоксии, и приводит к освобождению трансмиттера. Также до сих пор не полностью исследованы химические явления на синапсе. Клетки типа I находятся под эфферентным контролем ЦНС. Кроме того, на их мембране расположены ауторецепторы, так что вполне возможна модуляция чувствительности этих клеток химическим раздражителем. Реакция клетки типа I на гипоксию сходна с ответом гладкой мышечной клетки в стенке мелких пульмональных артерий, которые отвечают за гипоксическую вазоконстрикцию легочных сосудов. При выключении периферических хеморецепторов даже сильная гипоксия больше не вызывает увеличения дыхания, а, скорее, ведет к уменьшению вентиляции (центральная депрессия). Повышение артериального P_{CO_2} и артериальной концентрации H^+ – напротив, сильные раздражители, которые действуют через центральные хеморецепторы, находящиеся на вентральной стороне продолговатого мозга. По новым данным, среди инспираторных и экспираторных нейронов, нейроны, расположенные вблизи вентральной поверхности продолговатого мозга, обладают химической чувствительностью.

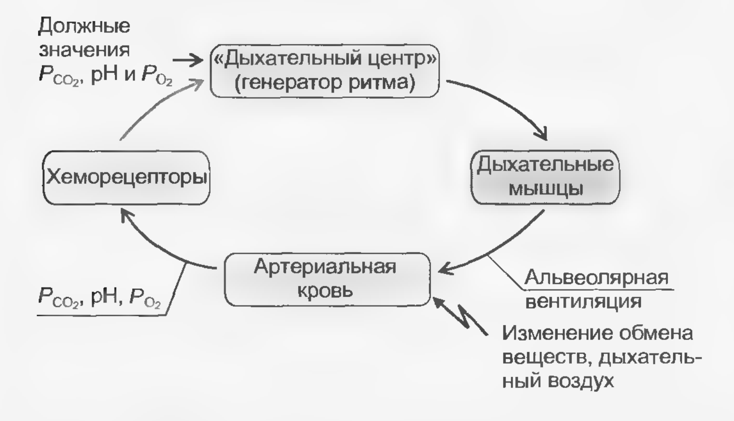


Рис. 73.4. Химическая регуляция дыхания. Значения P_{CO_2}, pH и P_{O_2} в артериальной крови и P_{CO_2} и pH в ликворе и цереброспинальной жидкости (ЦЖС) являются раздражителями периферических и центральных хеморецепторов, в «дыхательном центре» их показания сравниваются с должными значениями. Отклонения, вызванные, например, изменениями обмена веществ или состава дыхательного воздуха, приводят к изменению активности дыхательных мышц и альвеолярной вентиляции, возвращая значения P_{CO_2}, pH и P_{O_2} к их должному уровню (приспособительная реакция)

Химическая регуляция дыхания

Химические раздражители дыхательной системы (повышение концентрации ионов H^+ и P_{CO_2}, а также понижение P_{O_2} в артериальной крови) увеличивают альвеолярную вентиляцию, которая, со своей стороны, ослабляет их раздражающее действие (так как это способствует нормализации P_{O_2} и P_{CO_2}). Это так называемый регулирующий контур с отрицательной обратной связью (рис. 73.4). Хотя химические дыхательные раз-

дражители всегда действуют одновременно, ведущая роль в процессах регуляции дыхания принадлежит P_{CO_2} артериальной крови (см. выше).

Субъективно повышение артериального P_{CO_2} вызывает давящее чувство удушья и рефлекторное резкое усиление дыхания, что физиологически оправданно. В противоположность этому, гипоксия вызывает только слабый вентиляционный ответ. Субъективно она ощущается даже как приятное состояние. Эта гипоксическая эйфория может стать опасной, так как человек не замечает недостаток кислорода и не может действовать осмысленно. Так, планеристы и дельтапланеристы могут подняться так высоко, что потеряют контроль над летательным аппаратом.

73.3. НЕОБРАТИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДЫХАНИЯ

Хотя основной ритм и химическая регуляция дыхания продолжают осуществляться даже при выпадении функции более высоких мозговых центров (мозжечок, гипоталамус, кора большого мозга), эти отделы ЦНС оказывают на дыхание важные модулирующие влияния. Изменения температуры ведут к изменениям медуллярного генератора ритма. Изменение эмоционального состояния также влияет на характер дыхания. В качестве дополнительных раздражителей дыхательной системы (неспецифических раздражителей) могут выступать раздражения болевых рецепторов и прессорецепторов артериальной системы. На деятельность дыхательной системы могут влиять и различные гормоны (например, адреналин, прогестерон).

Дыхание может меняться произвольно под действием до сих пор не определенных импульсов из разных полей коры большого мозга (cortex cerebri), например, при разговоре, пении, кашле и при произвольной задержке дыхания. Произвольное сокращение дыхательных мышц всегда билатерально (двусторонне), нейрональные влияния проходят из коры по пирамидным трактам, минуя медуллярный генератор ритма, прямо к спинальным мотонейронам. У пациентов с нарушением этого пирамидного пути, например, после травмы, непроизвольное дыхание в большинстве случаев нормально, однако разговор, произвольный кашель невозможны. Обратная ситуация появляется редко, например, при поражении ствола мозга. Это приобретенные нарушения центральной автономной регуляции дыхания, известные как синдром Ундины, или проклятие Ундины*, заключаются в том, что во сне нарушена регуляция непроизвольных дыхательных движений. Наблюдается кратковременная остановка дыхания, которая в ряде случаев восстанавливается спонтанно, а в ряде случаев необходимо искусственное дыхание.

* Ундины — духи воды в виде прекрасных девушек, изредка вступавшие в брак с людьми, чтобы обрести бессмертную душу. По одной из легенд Ундина, узнав о супружеской неверности своего земного мужа, лишила его дыхания во время сна, и он умер (*прим. пер.*).

73.4. СОГЛАСОВАННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Рис. 73.5 демонстрирует схему действия различных раздражителей дыхательной системы. Их согласованность при формировании спокойного дыхания комплекса и до сих пор еще далеко не ясна. Например, механизм химической дыхательной регуляции эта схема объяснить не может. Подобным образом сложно объяснить усиление дыхания при средне-тяжелой физической работе (рабочее гиперпноэ). В этих условиях вследствие гипервентиляции главные химические регуляторы дыхательной системы P_{CO_2} и концентрации ионов H^+ в артериальной крови скорее понижены и P_{O_2} скорее повышен по сравнению с дыханием в нормальных физиологических условиях. Поэтому эти химические регуляторы не могут играть главную роль в изменении дыхания (рабочее гиперпное) при среднетяжелой физической работе. Вероятно, что в механизме развития гиперпное играют роль и прямые эфферентные влияния кортикальных мотонейронов, которые передаются по коллатералям их аксонов к генератору ритма продолговатого мозга. Далее, в этих условиях возможно и влияние обратной афферентации с механорецепторов поперечно-полосатых дыхательных мышц на медуллярные дыхательные нейроны. При тяжелой физической работе резко возрастает продукция молочной кислоты в мышцах, что способствует развитию ацидоза. В этих условиях гиперпноэ и гипервентиляция возрастают, а P_{CO_2} артериальной крови снижается. В отличие от формирования нормального дыхания и дыхания при физической нагрузке (гиперпноэ) в механизме усиления дыхания при гипоксии ведущую роль играют влияния с хеморецепторов.



Рис. 73.5. Согласованность различных раздражителей дыхательной системы, у которых частично есть, а частично отсутствует обратная связь (см. текст)

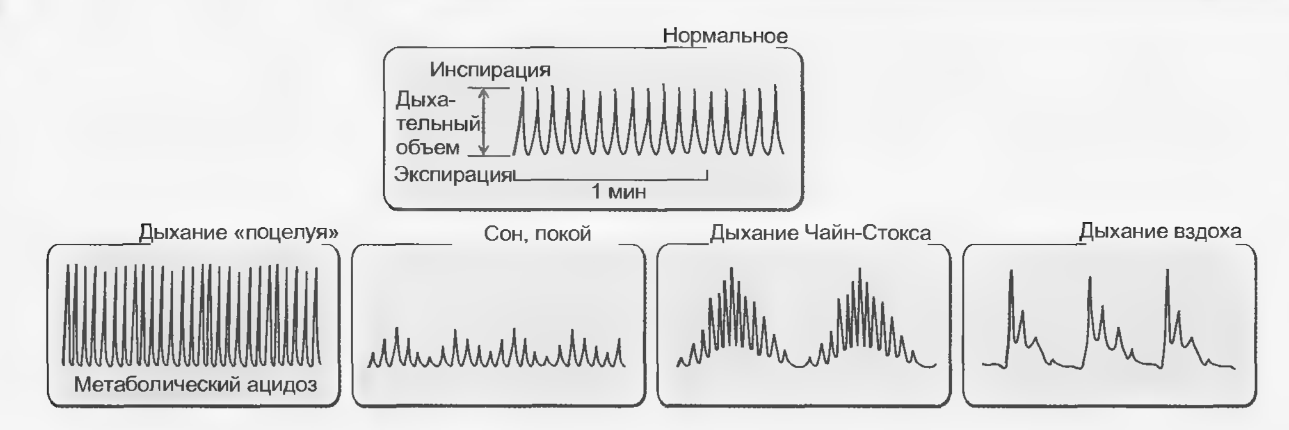


Рис. 73.6. Различные формы дыхания

73.5. РАЗЛИЧНЫЕ ФОРМЫ ДЫХАНИЯ

Уже при нормальном дыхании дыхательный объем и частота дыхания могут значительно изменяться (рис. 73.6). При сильном метаболическом ацидозе, например, при диабетической коме, появляется углубленное дыхание с удлиненным выдохом, так называемое дыхание поцелуя, или большое дыхание. Даже у здоровых людей наблюдают тип дыхания, характеризующийся периодичностью возникновения дыхательных движений с длительными паузами между ними. Последовательное изменение дыхательных движений ведет к постепенному увеличению дыхательного объема с последующим уменьшением, переходящим в паузу. Этот тип дыхания, называющийся дыханием Чайн-Стокса, бывает у пациентов при отравлениях или уремии. При выпадении более высоких центров дыхания при агонии можно наблюдать особую патологическую форму периодического дыхания с резко удлиненным вдохом.

Особую форму патологического дыхания представляет апноэ сна, для которого характерны длящиеся от 10 с до нескольких минут периоды остановки (апноэ) дыхания. В зависимости от причины можно выделить обструктивное и центральное апноэ сна, которые имеют разные механизмы. Центральное апноэ сна вызвано нарушением структур ЦНС, участвующих в формировании дыхания. Обструктивное апноэ сна связано с закрытием верхних дыхательных путей. При этом дыхание происходит в условиях создания в них резко пониженного давления при вдохе, и дыхательные пути не могут сохранить открытое состояние. Обструктивное апноэ сна часто бывает у людей с избыточным весом. Алкоголизм повышает риск. Люди с апноэ сна обращают на себя внимание, так как в течение для выглядят усталыми. Лечить это заболевание очень трудно.

Резюме

1. Под регуляцией дыхания понимают способность легочной вентиляции приспосабливаться к потребностям обмена веществ организма.

2. Дыхательные движения, определяемые сокращением дыхательных мышц, вызываются группами нейронов в продолговатом мозге, обладающими ритмической активностью.

3. Выделяют инспираторные нейроны, активные при вдохе, и экспираторные нейроны, разряд биоэлектрической активности которых приходится на выдох.

4. Дыхательные нейроны продолговатого мозга называются генератором ритма, что точнее, чем понятие «дыхательный центр», поскольку из-за рассеянного положения этих нейронов настоящий центр нельзя локализовать.

5. Для формирования ритмогенеза важны не только возбуждение и торможение дыхательных нейронов, но и тонические активирующие влияния на них из ретикулярной формации, которые модулируются через специфические и неспецифические афферентные входы с различных периферических рецепторов организма.

6. Детально изучены афферентные влияния с легочных рецепторов растяжения и артериальных и центральных хеморецепторов.

7. К механорецепторам дыхательного аппарата относятся медленно адаптирующиеся рецепторы растяжения легких и быстроадаптирующиеся рецепторы в слизистой оболочке бронхиального дерева, которые называются ирритантными.

8. Еще одна группа рецепторов, формируемых окончаниями немиелинизированных (С-волокна) или тонких миелинизированных окончаний афферентных волокон блуждающего нерва (J-рецепторы), встречается в бронхиальных и альвеолярных стенках.

9. В формировании дыхания участвуют собственные спинальные рефлексы дыхательных мышц. Дыхательные мышцы содержат, за исключением диафрагмы, мышечные веретена, которые передают афферентное влияние.

10. Изменение альвеолярной вентиляции изменяет значения P_{O_2}, P_{CO_2} и pH артериальной крови, что ведет к изменению дыхания. В свою очередь изменения парциальных давлений газов артериальной крови и ее pH оказывают влияние на респираторные нейроны продолговатого мозга и, следовательно, на дыхание.

Вопросы для повторения

1. Где расположены инспираторные и экспираторные нейроны?

2. Какие синаптические связи имеют респираторные нейроны, расположенные в продолговатом мозге?

3. К каким процессам приводит растяжение легких?

4. Дайте характеристику механизму рефлекса Геринга–Бреера.

5. Перечислите химические раздражители дыхательной системы и опишите механизмы их действия.

6. Назовите и охарактеризуйте различные формы дыхания.



ГЛАВА 74. ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ

Тканевое дыхание — это механизмы доставки и потребления кислорода, а также образование и выделение CO_2 из ткани. При нарушении тканевого дыхания недостаток O_2 ведет, в первую очередь, к снижению функции. Путь кислорода охватывает три отрезка:

транспорт кровью;

диффузию из капилляров большого круга кровообращения в клетки и их митохондрии;

химические реакции с цитохромной системы митохондрий для образования АТФ.

74.1. ДИФФУЗИЯ O_2 В ТКАНИ

Благодаря продольной диффузии O_2 переходит по градиенту парциального давления из крови тканевых капилляров в клетки и достигает митохондрий. Этот транспорт подчиняется тем же диффузионным законам, как и транспорт в легком. Однако если в легких очень тонкая стенка альвеол, граничащая с капиллярами, отделяет кровь от альвеолярного воздуха и сама практически не использует O_2, то, как правило, в тканях многие клеточные слои сами потребляют O_2. Поэтому диффузионное расстояние в ткани относительно большое и потребление O_2 каждой отдельной клеткой ведет к падению P_{O_2} по мере увеличения радиального расстояния от капилляра. Содержание O_2 в крови при протекании по капилляру снижается, так что P_{O_2} падает в капиллярной крови вдоль капилляров. Эти градиенты P_{O_2} продемонстрированы в виде модели цилиндра Крога, которая схематично представляет собой капилляр с окружающими клетками (рис. 74.1). В венозных концах капилляров P_{O_2} должно быть достаточно высоко, чтобы обеспечить далекие от капилляров клетки. При недостаточном снабжении O_2 в этих местах возникает аноксия (рис. 74.1, *б* фиолетовый). Для процессов окисления, обеспечивающих освобождение энергии в клетках, важно P_{O_2} в области их митохондрий. Самое низкое митохондриальное P_{O_2}, при котором цитохромоксидаза сохраняет свою активность, лежит в очень низких пределах (0,01 — 0,1 кПа). Ниже этих значений процессы окисления, ведущие к освобождению энергии и переходу ее в доступную для организма форму, ограничиваются.

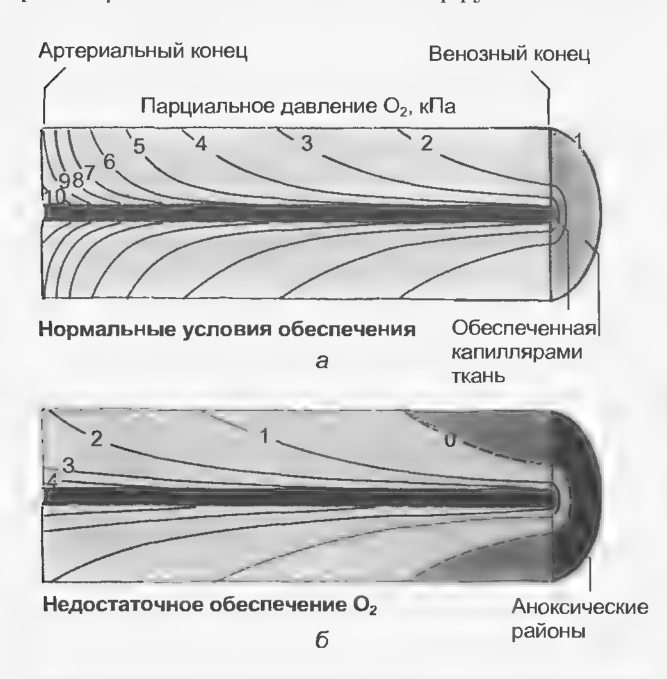


Рис. 74.1. Радиальный и лонгитудинальный профили P_{O_2} в тканевом цилиндре Крога. Центральный капилляр окружен гомогенным тканевым цилиндром, который представлен в разрезе. Кровь течет слева (артериальный конец) направо (венозный конец). Цифрами обозначены значения P_{O_2}, кПа, линии соединяют точки с одинаковым P_{O_2}. В нормальных условиях (*а*) все участки ткани обеспечиваются достаточно. Быстрое, а потом незначительное падение P_{O_2} в крови основывается на кривой связывания O_2, плоской в ее верхнем участке (см. рис. 69.1). (Падение концентрации O_2 вдоль капилляра линейно, так как принято считать, что ткань повсюду одинаково потребляет O_2.) При артериальной гипоксии это приводит к тканевой гипоксии (*б*), при которой появляются аноксические участки («мертвые углы», фиолетовый участок) на характерных местах

74.2. ТРАНСПОРТ O_2 КРОВЬЮ

Количество кислорода, транспортируемое в единицу времени кровью в ткани, или поступление O_2, зависит от кровоснабжения ткани и концентрации O_2 ($C_{a_{O_2}}$) в артериальной крови:

$$\text{Поступление } O_2 = \text{Кровоснабжение} \cdot C_{a_{O_2}}. \quad (74.1)$$

Так как O_2, в основном, связан с гемоглобином, $C_{a_{O_2}}$ характеризуется произведением кислородной емкости и артериального насыщения O_2 ($S_{a_{O_2}}$):

$$\text{Поступление } O_2 = \text{Кровоснабжение} \times \times \text{Кислородная емкость} \cdot S_{a_{O_2}}. \quad (74.2)$$

Это отношение важно для понимания того, какое количество O_2 необходимо для обеспечения тканей кислородом. Поступающий кислород должен максимально обеспечить потребности ткани. Однако весь связанный с гемоглобином O_2 практически никогда не используется, поэтому в венозной крови, покидающей ткани, он всегда остается.

Потребление кислорода определяется как разность между поступившим и оставшимся в венозной крови не

использованным O_2, который, со своей стороны, является произведением кровоснабжения и венозной концентрации (C_v):

$$\text{Потребление } O_2 = \text{Кровоснабжение } (C_a - C_v)_{O_2}. \quad (74.3)$$

Этот баланс массы называется принципом Фика (сравнить уравнение 68.6). Он позволяет из измерения кровоснабжения и артериально-венозной разности концентрации O_2 органа рассчитать его потребность в кислороде. Принцип Фика применяется также для измерения минутного объема сердца на основе измерения величин поступившего O_2 и артерио-венозной разности его содержания, причем измеряют содержание кислорода в крови легочной артерии.

Расход O_2, т.е. его экстракция, рассчитывается из соотношения потребление O_2 /поступление O_2:

$$\text{Расход } O_2 = (C_a - C_v)_{O_2} / C_{aO_2}. \quad (74.4)$$

Потребление и расход O_2 в разных органах неодинаковы (табл. 74.1). Особенно высокий расход (низкое кровоснабжение в отношении к потреблению O_2) у мышцы сердца, а также скелетных мышц при работе. Значения экстракции O_2 для кожи и почек низкие, потому что в этих органах кровоснабжение помимо доставки кислорода собственным клеткам выполняет и другие функции. Также и внутри органов есть региональные различия в потреблении и использовании O_2. У серого вещества мозга (нервные клетки), например, более высокая потребность в O_2 и более высокое кровоснабжение, чем у белого (нервные волокна). Также потребление O_2 и кровоснабжение коркового вещества почек выше, чем во внешней и внутренней зоне их мозгового вещества.

Увеличение потребности в O_2 (увеличение его расхода) при повысившейся работе органа обеспечивается повышением кровоснабжения (повышение поступления O_2) данного органа. Приведение в соответствие обеспечения клеток O_2 и их потребности в нем является задачей местной регуляции кровоснабжения – ауторегуляции.

74.3. НАРУШЕНИЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ O_2

Нарушения обеспечения ткани O_2 (тканевая гипоксия) могут основываться на сокращении его поступления, например, как при артериальной гипоксии, анемии, или на нарушении кровообращения. Причиной может быть нарушение использования кислорода, например, при отравлении ферментов дыхательной цепи. Во всех этих случаях энергия может быть получена в течение короткого времени из ее накопителей или анаэробным путем. При полном прекращении доставки O_2 организм может прожить только несколько минут.

Под термином «гипоксия ткани» понимают нарушение доставки O_2, при котором отдельные участки ткани испытывают его недостаток. Это может быть следствием нарушения поступления O_2, причем по уравнению 74.2 можно выделить три группы разных причин (рис. 74.2).

Гипоксемическая гипоксия ткани (рис. 74.2, *а*). В этом случае снабжение O_2 уменьшено благодаря пониженному насыщению O_2 артериальной крови. Такая ситуация может возникнуть при нарушении функции легких (например, неравномерность $\dot{V}_A/\dot{Q}$ или гиповентиляция) или при инспираторной гипоксии (например,

Таблица 74.1

Потребление и расход O_2 отдельными органами. Средние значения для нормального взрослого человека в условиях покоя (без значений, характерных для работающей скелетной мускулатуры). Потребление O_2 и кровоснабжение приведены на 1 г в ткани органа (влажный вес)

Орган	Масса, кг	Потребление O_2*, ммоль · мин$^{-1}$ · кг$^{-1}$	Кровоснабжение, л · мин$^{-1}$ · кг$^{-1}$	$(C_a - C_v)_{O_2}$, ммоль · л$^{-1}$	Расход O_2**, %
Сердце	0,3	4,0	0.8	5.0	57
Почки	0,3	2,4	4,0	0,6	7
Печень	1,5	2,5	1,0	2,5	28
Мозг	1,5	1,5	0,5	3,0	34
Скелетная мускулатура:	30				
при покое		0,1	0,04	2,5	28
при работе		7.0	1.0	7.0	80
Кожа	0,5	0,04	0,1	0,14	4

* Потребление O_2 (в нормальных условиях) = Кровоснабжение $(C_a - C_v)_{O_2}$, где C_v – концентрация O_2 в венозной крови органа.
** $([C_a - C_v]/C_a)_{O_2}$; рассчитано для C_{aO_2} = 8,8 ммоль·л$^{-1}$ (см. табл. 72.1).

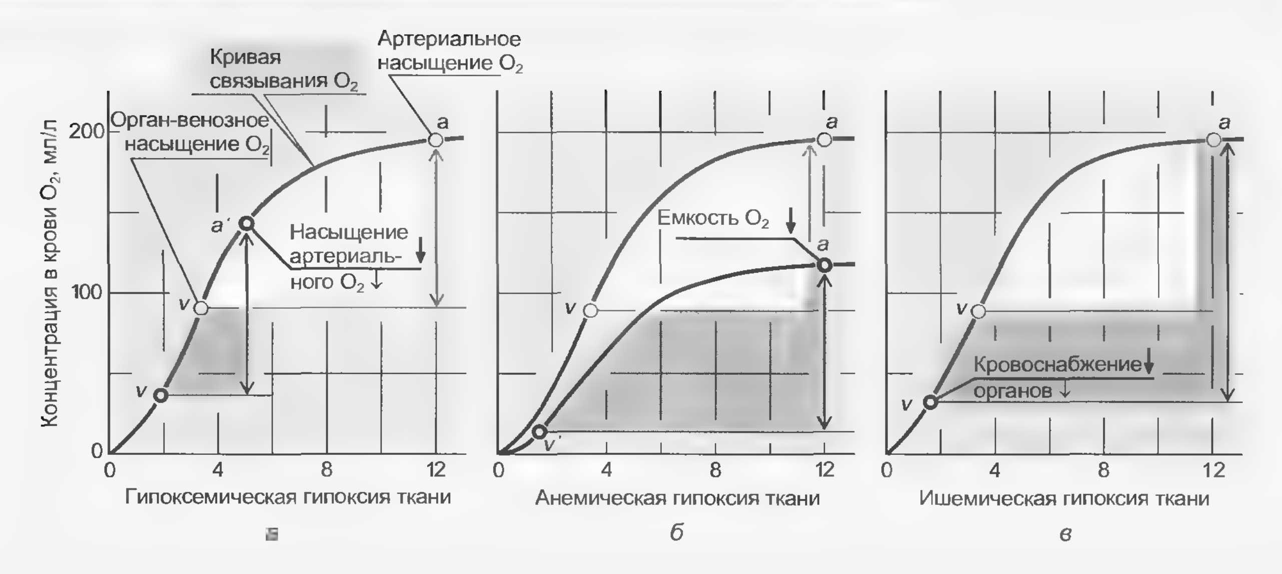


Рис. 74.2. Формы нарушения обеспечения O_2 (гипоксии ткани). Артериальная (a) и орган-венозная (v) точки обозначены красными кружочками на нормальной кривой связывания O_2 (оранжевая), патологические точки обозначены как a', v' и фиолетовыми кружками. При гипоксемической (*а*) и анемической (*б*) тканевых гипоксиях артерио-венозная разность концентрации (двойная стрелка) нормальная, при ишемической гипоксии ткани (*в*) она увеличена из-за уменьшенного кровотока (фиолетовая стрелка в сравнении с голубой). Только на *б* кривая связывания изменена (фиолетовая)

при подъеме на высоту). Долго длящаяся артериальная гипоксия ведет к увеличению образования эритропоэтина почками, стимуляции эритропоэза в костном мозге и тем самым к увеличению числа эритроцитов в крови. Это увеличивает кислородную емкость крови и частично компенсирует нарушение.

Гипоксия ткани при анемии (рис. 74.2, *б*). В этом случае снабжение O_2 понижено, благодаря снижению кислородной емкости крови. Причиной могут быть все факторы, которые ведут к анемии (например, потеря крови, нарушение кровообразования и т. д.). При отравлении CO или усиленном образовании метгемоглобина способность гемоглобина связывать O_2 ограничена (функциональная анемия), что приводит к гипоксии тканей (см. рис. 69.5).

Гипоксия при ишемии ткани (рис. 74.2, *в*). В этом случае уменьшено кровоснабжение органа. Так как потребление O_2 в разных участках органа снижается не одинаково, артерио-венозная разность концентрации O_2 повышается.

В то время как первые два нарушения всегда касаются всего организма, гипоксия при ишемии ткани носит изолированный характер и касается отдельных органов (например, тромбоз, эмболия, атеросклероз). При ишемии нарушены процессы транспорта и других веществ. Возникающая в этих условиях гипоксическая вазодилятация способствует повышению перфузии и, таким образом, увеличению поступления O_2 в гипоксические участки ткани.

При отеке ткани или плохо васкуляризированных быстро растущих опухолях гипоксия ткани может быть следствием нарушения диффузии O_2 из крови в клетки ткани. Во всех этих случаях P_{O_2} венозной крови понижено и аноксия развивается, в первую очередь, в клетках «мертвых углов» (см. рис. 74.1, *б*). Специфические яды (например, HCN или его калиевая соль цианистый калий) выключают процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, и O_2 не может быть использован клеткой. В этих случаях его венозная концентрация остается высокой из-за невозможности использования O_2.

74.4. МОБИЛИЗАЦИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ РЕЗЕРВОВ ПРИ НЕДОСТАТКЕ O_2

При прекращении поступления O_2 у клетки есть еще три возможности получать энергию на короткое время и, таким образом, каждый раз удовлетворять свои потребности (рис. 74.3):

использование резервного O_2;

анаэробный гликолиз;

расщепление богатых энергией фосфатов (АТФ, креатинфосфат).

В общей сложности около 1,5 л O_2 накапливается в организме (около 400 мл в легочном воздухе; 50 мл физически растворяются в тканях; 800 мл связано с гемоглобином; 250 мл в миоглобине). В некоторых органах энергия обмена веществ может освобождаться анаэробно, т. е. без потребления O_2 и образования CO_2, благодаря образованию молочной кислоты из глюкозы. Это приводит к нереспираторному ацидозу (лактацидозу). При всех видах гипоксии ткани энергетически богатые фосфаты (например, АТФ, креатинфосфат) могут служить энергетическим резервом.

В начале легкой мышечной работы доставка O_2 отстает от повышенной потребности в O_2. Тогда мобилизуются все три энергетических резерва. Дефицит O_2, создавшийся в начале работы, выравнивается после ее окончания. Если проделанная работа превышает вели-

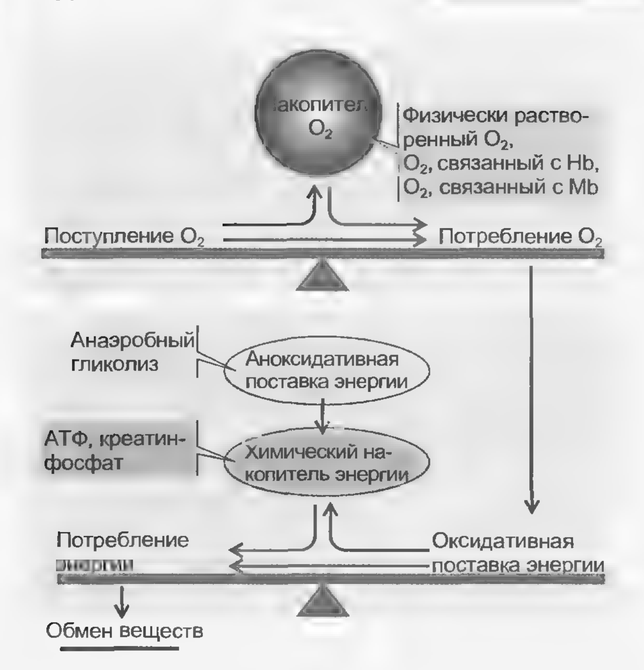


Рис. 74.3. Обеспечение энергией при недостатке O_2. Если поступление и потребление O_2 не одинаковы, то накопители O_2 наполняются или опустошаются (красные). Если оксидативная поставка и потребление энергии не одинаковы, то химические накопители энергии (АТФ, креатинфосфат) наполняются или опустошаются. Химические накопители энергии могут также образовываться путем анаэробного гликолиза (Mb — миоглобин)

чину, при которой поставляется достаточное количество O_2 (так называемый анаэробный порог), то образуется молочная кислота, что ограничивает общую продолжительность работы.

74.5. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И СМЕРТЬ КЛЕТКИ ПРИ ОСТРОМ НЕДОСТАТКЕ O_2

При остром прекращении поступления O_2 наступает ряд изменений, ведущих, в конечном итоге, к остановке функционирования клетки. Некоторое время после начала аноксии способность к функции полностью сохранена. Потом начинаются функциональные нарушения, которые ведут к полному прекращению функций: этот период называется сверхжизненным временем. Если аноксия устраняется, то в течение некоторого периода выше этого времени возможно оживление клетки без необратимых нарушений – время оживления. Если она продолжается дольше, то оживление возможно, но с сформировавшимися у клеток нарушениями, пока, наконец, не наступает смерть.

Длительность сверхжизненного времени и времени оживления очень различны от органа к органу и зависят от соотношения потребления энергии и энергетического резерва клетки. Очень чувствительны к аноксии клетки мозга, особенно клетки коры головного мозга (рис. 74.4). Длительность этого периода у скелет-



Рис. 74.4. Функциональные нарушения и смерть клетки при остром недостатке O_2 на примере клеток коры головного мозга. Приведенные временны́е значения являются условными контрольными значениями

ных мышц больше. Судьба всего организма определяется чувствительностью к недостатку O_2 его жизненно важных органов (особенно мозга и сердца). Продление сверхжизненного времени отдельных органов может быть достигнуто с помощью перфузии растворами, которые обратимо уменьшают обмен веществ (например, растворы, которые применяются при открытых операциях на сердце).

Становится понятным, что остановка сердца более угрожающа, чем остановка дыхания. При последней могут еще быть использованы резервы O_2 в крови и альвеолярном воздухе, в то время как при прекращении кровоснабжения в распоряжении ткани находится лишь исключительно скудный запас O_2.

74.6. СЛИШКОМ БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО O_2 ВРЕДНО

Не только гипоксия, но и гипероксия вредна для организма, поэтому терапевтическое повышение концентрации O_2 во вдыхаемом воздухе применяется с осторожностью (см. рис. 75.2). Наряду с общими симптомами (беспокойство, летаргия, анорексия) наступают нарушения функции легких (диспноэ, воспаление дыхательных путей с кашлем и болями). При более долгой экспозиции O_2 развивается повышение проницаемости альвеолярного эпителия и эндотелия сосудов и накапливается жидкость в интерстиции (интерстициальный отек) или альвеолах легкого (альвеолярный отек). У пациентов, которые получали чистый O_2 более 36 ч, вследствие этих нарушений падает P_{O_2} артериальной крови. Если чистый O_2 подается при повышенном давлении, возникают симптомы со стороны ЦНС, особенно часто наблюдаются судороги. Чтобы избежать отравления O_2, пациенты должны получать его инспираторные фракции не более чем в течение двух дней. Искусственное введение чистого O_2 новорожденным ведет к изменению сосудов глаз, последствием которого может быть слепота.

Резюме

1. Под тканевым дыханием подразумевают механизмы доставки и потребления кислорода, а также образование и выделение CO_2 из ткани.

2. Кислород проходит три отрезка пути — транспорт кровью, диффузию из капилляров большого круга кровообращения в клетки и их митохондрии, химические реакции с системой цитохромов митохондрий для образования АТФ.

3. Диффузия O_2 в ткани осуществляется по градиенту парциального давления из крови тканевых капилляров в клетки и достигает митохондрий.

4. Количество O_2, транспортируемое в единицу времени кровью в ткани, или поступление O_2, зависит от кровоснабжения ткани и концентрации кислорода в артериальной крови.

5. Под термином «гипоксия ткани» понимают нарушение доставки O_2, при котором отдельные участки ткани испытывают его недостаток. Нарушения обеспечения ткани кислородом могут основываться на сокращении поступления O_2. При полном прекращении его доставки организм живет несколько минут.

Вопросы для повторения

1. Дайте характеристику механизму диффузии кислорода в ткани.

2. Что такое гипоксемичная гипоксия ткани?

3. Что представляет собой гипоксия ткани при анемии?

4. Что такое гипоксия при ишемии ткани?

5. Какие энергетические резервы мобилизуются при недостатке O_2?

6. Почему слишком большое количество O_2 вредно для организма?

75 ГЛАВА ДЫХАНИЕ В НЕОБЫЧНЫХ УСЛОВИЯХ

Большинство людей живет в местностях, находящихся на высоте менее 3000 м над уровнем моря. Однако человек может подниматься без вспомогательных технических средств и на бóльшую высоту — до 5000 - 8000 м. С определенными вспомогательными средствами он может дышать и под водой. Жизнь на большой высоте и пребывание под водой предъявляют особые требования к системе дыхания. С незапамятных времен люди ныряют на десятки метров, задерживая дыхание. Используя дыхательные аппараты, человек сам может дышать под водой и погружаться на глубину до 20 м, дыша чистым кислородом, до 60 м — сжатым воздухом, на 500 и более метров — используя смесь кислорода и гелия. В этих необычных условиях формируются специальные приспособительные реакции организма. К необычным условиям относится также дыхание загрязненным воздухом. Защитные механизмы кратко рассматривались ранее.Также формой дыхания в необычных условиях является искусственно производимое с помощью специальных аппаратов дыхание пациентов.



Рис. 75.1. Альвеолярное парциальное давление на большой высоте. На абсциссе и левой ординате нанесены альвеолярные парциальные давления O_2 или CO_2. Прямые показывают значения, связанные друг с другом (RQ = 0,8) на основе уравнений для альвеолярного воздуха (см. уравнения 68.10 и 68.20). Нормальная вентиляция на уровне моря представлена точкой *N*. Если на этой высоте происходит гипервентиляция, то падает P_{CO_2} и повышается P_{O_2} вдоль прямых «уровень моря». Подъем на большую высоту без гипервентиляции ведет к падению P_{O_2} без изменения P_{CO_2} (горизонтальная стрелка от *N* к *A*). На высоте Монблана (4807 м) это привело бы к сильно гипоксической точке *A*. Рефлекторно вызванная гипервентиляция не акклиматизированных людей ведет к точке *B*, которая связывает измеренные значения при быстром подъеме на высоту (фиолетовая кривая «острая»). Правая ордината показывает, насколько альвеолярная вентиляция ($\dot{V}_A$) усилена на высоте; например, удвоение $\dot{V}_A$ ведет к уменьшению альвеолярного P_{CO_2} на фактор 2. Следует обратить внимание, что при быстром подъеме у людей, не приспособленных к высоте 3000 м, дыхание не увеличивается, т.е. альвеолярное P_{CO_2} не снижается. У адаптированных людей гипервентиляция развивается раньше и сильнее (точка *C*). Их значения P_{O_2} и P_{CO_2} связывает голубая кривая «Адаптированные». Величайшая высота на земле (Эверест) достигает 8848 м. На нее даже после адаптации смогло подняться только небольшое количество людей без дополнительной подачи O_2 во вдыхаемый воздух

75.1. ПОДЪЕМ НА БОЛЬШУЮ ВЫСОТУ

Инспираторная гипоксия, влияющая на обмен веществ в тканях, ограничивает подъем на большую высоту. Организм реагирует приспособительными реакциями, цель которых — улучшение обеспечения ткани O_2. Одни из них наступают быстро (усиление дыхания), другие — через некоторое время (например, полицитемия).

75.1.1. Высотная гипоксия

Так как фракционная концентрация газа во всех слоях воздуха приблизительно одинакова, парциальное давление O_2 падает в нем экспоненциально по мере увеличения высоты над уровнем моря, так же как давление воздуха (см. уравнение 64.16). На Монблане (4807 м), например, барометрическое давление достигает около 54 кПа, следовательно, исходя из уравнения 64.7, P_{O_2} увлажненного дыхательного воздуха достигает примерно 10 кПа. Если бы альвеолярная вентиляция при подъеме над уровнем моря на эту высоту не изменилась, то альвеолярное P_{CO_2} достигло бы 5,3 кПа; тогда по альвеолярному равенству (см. уравнения 68.19 и 68.20) альвеолярное P_{O_2} при RQ, равном 0,8, составило бы примерно 3,4 кПа (точка *A* на рис. 75.1). Из-за диффузионного барьера в условиях гипоксии артериальное P_{O_2} в этих условиях было бы даже на 0,5 кПа ниже альвеолярного. Следствием было бы развитие значительной гипоксемической гипоксии. Чтобы избежать этой угрозы, приспособительные реакции организма частично быстро, а частично медленно вступают в действие.

75.1.2. Гипервентиляция как быстро возникающая на высоте приспособительная реакция

Артериальная гипоксия стимулирует дыхание через периферические артериальные хеморецепторы. Благодаря этому улучшается поступление O_2, однако выдыхается также большее количество CO_2, что ведет к респираторному алкалозу. В артериальной крови понижа-

ется P_{CO_2} (гипервентиляция) и повышается значение pH. Это оказывает тормозное влияние на дыхание. На дыхательную систему при подъеме на высоту действуют два противоположно направленных фактора — гипоксия и гипокапния. При быстро возникающей приспособительной реакции, как видно из примера с Монбланом, альвеолярное (примерно равное артериальному) P_{CO_2} будет составлять около 4,1 кПа и, отсюда, по уравнениям 68.19 и 68.20, при *RQ*, равном 0,8, альвеолярное P_{O_2} будет равно 4,9 кПа (точка *B* на рис. 75.1), т. е. гипоксия будет уменьшаться в противоположность ситуации с неизмененной вентиляцией (см. выше).

В самолетах гражданской авиации давление в кабине держится на уровне, соответствующем высоте много меньшей, чем 3000 м. Поэтому у здоровых людей не возникнет рефлекторное повышение дыхания. У легочных больных, напротив, даже незначительная гипоксия может потребовать добавления O_2 во вдыхаемый воздух.

75.1.3. Медленная акклиматизация, ведущая на большой высоте к дальнейшему улучшению обеспечением O_2

После пребывания в течение от нескольких дней или недель на высоте, как правило, респираторный алкалоз компенсируется за счет выделения почками ионов HCO_3^-, благодаря чему часть тормозного влияния на альвеолярную гипервентиляцию выпадает и гипервентиляция усиливается. На рис. 75.1 представлены экспериментальные данные, из которых видно, что альвеолярное (и артериальное) P_{O_2} возросло бы приблизительно на 5,9 кПа, причем артериальное P_{O_2} далее упало бы примерно на 3,3 кПа (см. рис. 75.1, точка *C*).

Акклиматизация вызывает, кроме того, полиглобулию (вторичную полицитемию), которая возникает вследствие повышения гипоксической стимуляции образования почками эритропоэтинов. Так, у жителей Анд, постоянно живущих на высоте 5000 м, при артериальном P_{O_2}, равном 6,0 кПа, и насыщении гемоглобина кислородом до 81 % концентрация O_2 в крови равна примерно 10 ммоль · л$^{-1}$. Это значение, несмотря на меньшее насыщение O_2, выше, чем у жителей низин, так как концентрация Hb у них составляет 150 г · л$^{-1}$, а у жителей Анд — 200 г · л$^{-1}$ (см. табл. 69.1).

75.1.4. Границы толерантности к высоте

Так как из всех органов ЦНС обладает высочайшей чувствительностью к гипоксии, то при подъеме на большие высоты в первую очередь возникают неврологические нарушения, которые определяют ту максимальную высоту, на которую человек может подняться без дополнительного снабжения O_2. Помимо повышения чувствительности нервных клеток к недостатку O_2 меняются и процессы кровоснабжения головного мозга. Возникающая при подъеме на высоту гипоксия, когда артериальное P_{O_2} снижается примерно до 10 кПа, вызывает вазодилатацию сосудов мозга и увеличение мозгового кровообращения. В экспериментах на крысах было показано, что при артериальном P_{O_2}, лежащем в пределах 3,5 кПа, кровоток вследствие вазодилятации сосудов мозга увеличивается в пять раз. Повышенные в этих условиях артериальное P_{CO_2} и pH приводят к возникновению гипервентиляции вследствие чего увеличивается выделение CO_2 и P_{CO_2} артериальной крови понижается (гипокапния), что ведет к вазоконстрикции сосудов головного мозга. Таким образом, на систему сосудов мозга в противоположных направлениях влияют гипоксическая вазодилятация и гипокапническая вазоконстрикция. Какой из этих факторов у человека, находящегося на высоте, будет преобладать, сказать трудно. В условиях акклиматизации к высоте в период более длительного пребывания человека в этих условиях почки, компенсируя алкалоз и возвращая pH к нормальному уровню, уменьшают вазоконстрикцию сосудов мозга. Это один из механизмов, обеспечивающий развитие приспособительной реакции к высоте и толерантности к ней. При подъеме на высоту могут остро развиться такие симптомы, как головная боль, усталость, тошнота, однако механизмы их возникновения еще точно не известны. Часто наступает отек легких. Повышение сопротивления легочных сосудов может его частично уменьшить. Это сопротивление возрастает, с одной стороны, из-за гипоксической вазоконстрикции, с другой стороны, из-за повышения вязкости крови вследствие вторичной полицитемии (полиглобулии).

Ниже 4500 м подобные тяжелые нарушения наступают реже, хотя возникают небольшие функциональные отклонения. В зависимости от индивидуальных особенностей организма и его способности к акклиматизации человек способен достигать большой высоты. Самую высокую вершину в мире Эверест (8848 м) смогли покорить без специальной аппаратуры, подающей кислород, всего несколько человек (естественно, после акклиматизации). Интересно, что птицы могут летать на высоте до 11000 м даже без предварительной адаптации. Причины этого в деталях еще не известны.

75.2. ПОГРУЖЕНИЕ НА ГЛУБИНУ

Погружение человека под воду возможно не только методом апное, ныряния с задержкой дыхания, но и с помощью дыхательных аппаратов, из которых газовые смеси подаются в легкие человека при давлении, равном гидростатическому давлению воды. При этом чистый кислород используется на глубине не более 20 м из-за нейротоксического действия, вызывающего судороги (эффект Бера), а сжатый воздух, наиболее распространенный при водолазных спусках, — до 60 м (эта глубина ограничена возникновением азотного наркоза). На глубину до 500 м и более можно погрузиться, если заменить в дыхательной газовой смеси, в которой кислорода чуть больше, чем в воздухе, азот на гелий. При этом возника-

ет нервный синдром высокого давления (НСВД), характеризующийся тремором, миоклониями и судорогами. В основе НСВД лежит уже не наркотический эффект инертных газов под давлением, а изменения функций мембран, вызванные их объемным сжатием. Под давлением в тканях организма растворяется избыточное количество инертных газов, разбавителей кислорода, что при быстром всплытии с глубины может вызвать декомпрессионную болезнь, а при задержке дыхания на вдохе баротравму легких.

75.2.1. Зависимость величины гидростатического давления от глубины погружения

Гидростатическое давление увеличивается на каждые 10 м глубины приблизительно на 100 кПа. До глубины 300 – 500 м повышенное давление для функционирования организма безвредно. Если пловец дышит на глубине сжатым газом (см. ниже) и потом выныривает с закрытой голосовой щелью, это может привести к чрезмерному вздутию легких с разрывом альвеолярных стенок (баротравма).

75.2.2. Погружение со шноркелем

Со шноркелем водолаз дышит воздухом с поверхности воды, т.е. внутрилегочное давление остается атмосферным, в то время как гидростатическое возрастает, оказывая дополнительную нагрузку на грудную клетку. Уже при погружении на глубину около 1 м дыхательная мускулатура не может производить полноценный вдох. К тому же вены при переходе в грудную клетку сжимаются и венозный возврат к правому сердцу уменьшается, что ведет к падению минутного объема крови и артериального давления. Следствием нарушения кровообращения может быть потеря сознания. Поэтому погружение с удлиненной трубкой шноркеля крайне опасно. При более долгом пребывании на большой глубине надо использовать сжатый дыхательный газ.

75.2.3. Погружение со сжатыми газами

Обычно подводный пловец берет на глубину баллон со сжатым воздухом, вентили которого автоматически поддерживают давление вдыхаемого воздуха точно в соответствии с давлением на глубине погружения. При длительном погружении возникают две опасности: острое отравление O_2 и развитие наркотического состояния из-за высокого парциального давления азота (инертного газа). При быстром подъеме с глубины может развиться декомпрессионная болезнь.

75.2.4. Отравление кислородом

При спуске, например, на глубину 150 м воздух сжимается на 1600 кПа (гидростатическое давление 1500 кПа плюс давление воздуха на поверхности воды

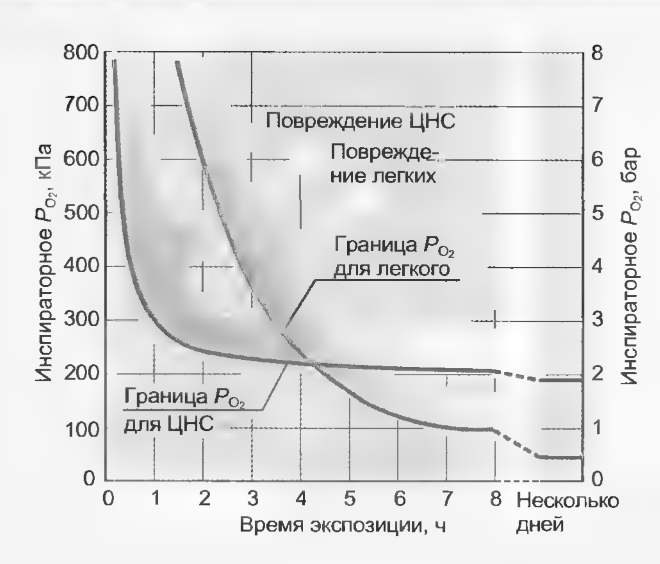


Рис. 75.2. Границы для инспираторного P_{O_2} в зависимости от времени экспозиции. При дыхании чистым кислородом свыше допустимых пределов появляются нарушения функции ЦНС или пульмональные нарушения. Высокие значения инспираторного P_{O_2} (выше 200 кПа) быстро ведут к нарушениям ЦНС. При более длительной экспозиции наступают пульмональные симптомы (при значениях P_{O_2} приблизительно 50 кПа и нормальном давлении в дыхательной газовой смеси O_2 составляет 50 % (нормальное значение — около 21 %))

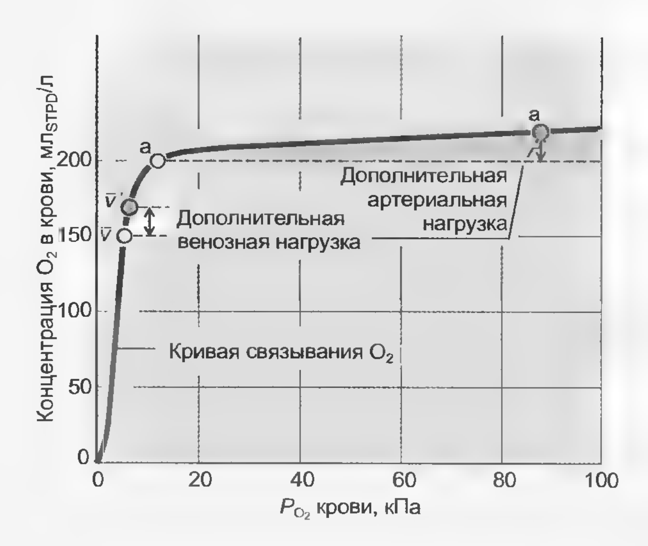


Рис. 75.3. Повышение инспираторного P_{O_2} (в данном случае на 100 кПа) только немного повышает содержание O_2 в артериальной крови, хотя от точки a до точки a′ сильно повышается. Причина в том, что Hb уже при нормальном содержании O_2 в атмосферном воздухе почти полностью насыщен кислородом, а количество физически растворенного O_2 в крови очень незначительно. Если при вдыхании воздуха, P_{O_2} которого равно 100 кПа, кровообращение и обмен веществ не изменяются, то концентрация O_2 в смешанной венозной крови повышается, так как расход O_2 не изменен, что из-за отвесной кривой связывания O_2 ведет только к незначительному увеличению смешанно-венозного P_{O_2} (от точки v к точке v′). Поступление кислорода в ткани тела, кроме легкого, мало повышено при данном значении P_{O_2}, поэтому ткани больше защищены от токсического влияния O_2. Только еще более высокие значения инспираторного P_{O_2} приходят к нарушениям, причем самым чувствительным органом является ЦНС (см. рис. 75.2)

100 кПа), так что P_{O_2} достигает около 300 кПа. Это высокое P_{O_2} может привести к повреждению легочной ткани, а также к конвульсиям. Выраженность этого симптома зависит от величины P_{O_2} и времени пребывания на глубине (рис. 75.2). При P_{O_2} 400 кПа судороги наступают уже через 30 мин. Чтобы избежать этих осложнений человек должен дышать смесью кислорода и инертного газа. Однако инертный газ может вызвать состояние наркоза и декомпрессионную болезнь.

Еще одна опасность при дыхании газами с повышенным P_{O_2} — это развитие ателектаза в легком. При повышении артериального P_{O_2} концентрация O_2 повышается мало. Так что эти концентрации в смешанной венозной крови возрастают мало (рис. 75.3). Отсюда возникает большая разность парциального давления для O_2 от альвеолы к капиллярной крови легкого и, таким образом, появляется сильный диффузионный поток O_2 (рис. 75.4). Но если бронхиальный доступ к альвеолярному участку частично или полностью закрыт, то альвеолярный газ ресорбируется и развивается ателектаз. Это может случиться и при дыхании воздухом, однако много медленнее, так как N_2 слабо поддерживает разность P_{O_2} (N_2 является «фактором анитиателектаза»).

Повышенное P_{O_2} возникает не только при погружении. Дыхание O_2 в условиях его повышенного давления применяется как терапевтическое средство, например, при терапии декомпрессионной болезни (см. ниже) или при некоторых формах гипоксемии. При клиническом применении O_2 должны приниматься во внимание его токсичность и опасность образование ателектаза и связанного с этим увеличения нарушение распределения, которые нарушают альвеолярный газообмен.

75.2.5. Наркоз от инертного газа

Хотя азот (N_2) биохимически и физиологически является инертным газом, при давлении около 500 кПа он может стать причиной нарушения функций ЦНС, что выражается в эйфории и нарушении координации движений вплоть до развития комы. Другие инертные газы также вызывают эти симптомы, их токсическое влияние выражено тем сильнее, чем выше растворимость этих газов в липидах. Особенно высока растворимость в липидах наркотических газов. Ксенон и криптон проявляют наркотические свойства при нормальном барометрическом давлении. В фармакологической статье ксенон указан как газ для анестезии и считается идеальным анестетиком XXI в. Аргон про-



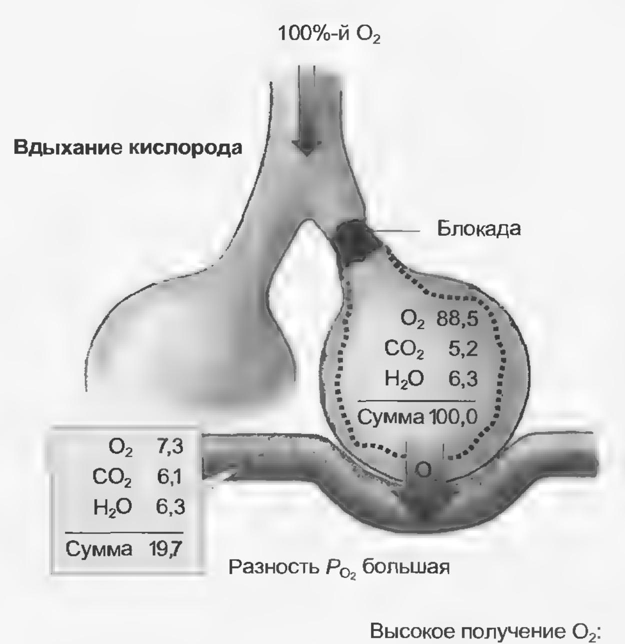


Рис. 75.4. Образование ателектазов при дыхании 100%-м O_2. Если N_2 в дыхательном воздухе заменяется на O_2, то альвеолярное P_{O_2} повышается на величину отсутствующего P_{N_2}, так как сумма парциального давления всегда должна быть равна атмосферному (сравните *а* и *б*; значения парциальных давлений и общего давления приведены в килопаскалях; они действительны также для остальных альвеол). Так как венозное P_{O_2} при дыхании O_2 только немного повышается (см. рис. 75.3), возникает высокая разность P_{O_2} между альвеолярным газом и легочно-капиллярной кровью, что приводит к возникновению высокого диффузионного потока из альвеолы в кровь капилляра. Если теперь блокируется доставка бронхиального воздуха (как представлено в правой альвеоле), то альвеола сжимается и становится ателектазной (без газа); это происходит быстрее при дыхании 100%-м O_2 (*б*), чем при дыхании воздухом (а). При частичной блокаде ателектазы возникают до тех пор, пока бронхиальная доставка газа не превысит возможность принятия газа в кровь. Это происходит при дыхании O_2 быстрее, чем при дыхании воздухом, так что при дыхании O_2 большие участки легкого становятся ателектазными

являет наркотические свойства, начиная с глубины 30 м вод. ст., азот — с 60 м вод. ст., водород — более 250 м вод. ст. Неон и гелий не успевают проявить наркотические свойства (теоретически на глубинах более 1200—1500 м), так как НСВД развивается на меньшей глубине. С другой стороны, наркотическое влияние инертного газа может быть уменьшено при применении газа с незначительной липидной растворимостью, такого как водород (H_2) или гелий (He). Поэтому гелий часто применяется как «заполняющий газ» при водолазных погружениях на большую глубину.

75.2.6. Декомпрессионная болезнь

Если во время погружения на глубину человек дышит воздухом, то повышенное парциальное давление N_2 способствует его диффузии в ткани, где он и накапливается. Особенно много N_2 накапливается в жировой ткани, в которой он растворяется лучше, чем в других тканях организма.

Равновесие между концентрацией N_2 в тканях и окружающей их средой устанавливается медленно (спустя несколько часов), так как кровь может транспортировать лишь его небольшое количество. Однако на глубине 100 м количество N_2 в тканях примерно в 10 раз больше, чем при пребывании человека на поверхности воды. При подъеме гидростатическое давление уменьшается, жидкости тела перенасыщены N_2 и в них возникают газовые пузырьки, подобные тем, которые возникают при открытии бутылки шампанского (где содержится CO_2). Накапливаясь в большом количестве, пузырьки вызывают боли, особенно в суставах. В сосудах легких они приводят к недостаточности дыхания и кашлю. Кроме того, появляются симптомы поражения ЦНС (глухота, нарушения зрения и равновесия). Декомпрессионная болезнь может привести в тяжелых случаях к коллапсу и смерти.

Декомпрессионной болезни можно избежать путем медленного подъема, тогда сохраняется достаточно времени для выхода N_2 из ткани без образования пузырьков. Разработаны таблицы, в которых приведена зависимость времени пребывания под водой от глубины погружения и скорости подъема. Они достаточно сложны, потому что у отдельных тканей тела различное кровоснабжение и в силу этого различные периоды поступления и выделения N_2.

Также риск декомпрессионного заболевания может быть уменьшен благодаря замене N_2 незначительным жирорастворимым гелием. Гелий также уменьшает опасность наркотического влияния инертного газа (см. выше). Чистый O_2, при котором не возникает симптомов декомпрессионной болезни, не применяется из-за своей токсичности.

Для терапии декомпрессионной болезни применяется барокамера, в которой газовые пузырьки удаляются. Дыхание чистым O_2 ускоряет вымывание инертного газа. Однако из-за токсичности его подача должна чередоваться с периодами, когда содержание O_2 в инспираторном воздухе понижено.

75.2.7. Несчастные случаи при погружении в плавательном бассейне

Даже на мелководье при нырянии происходят несчастные случаи. Причиной может быть то, что пловец перед тем, как нырнуть на длительную дистанцию, вызывает произвольную гипервентиляцию, чтобы увеличить резервы O_2. Однако гемоглобин насыщен кислородом почти полностью, и это приводит лишь к незначительному успеху (см. рис. 75.3). Выдыхается больше CO_2, влияние которого длится много дольше, пока гиперкапния, раздражая хеморецепторы, не вызовет попытку пловца сделать вдох. Так как гипоксия вызывает эйфорию, а не страх, только глубокая гипоксия является достаточным раздражителем дыхательной системы. Вследствие этого при сильно выраженной предварительной произвольной гипервентиляции гипоксемия в момент ныряния может достичь критического уровня, не вызывая симптомов со стороны дыхательной системы, побуждающих к выныриванию. При выныривании падает давление окружающей среды, а с ним альвеолярное P_{O_2} и гипоксия может быстро стать настолько сильной, что приведет к потере сознания.

Резюме

1. Так как фракционная концентрация газа во всех слоях воздуха приблизительно одинакова, парциальное давление O_2 падает в воздухе экспоненциально по мере увеличения высоты над уровнем моря так же, как давление воздуха.
2. При подъеме на большую высоту возникает инспираторная гипоксия.
3. Организм реагирует на пребывание на высоте рядом приспособительных реакций, цель которых заключается в улучшении обеспечения ткани кислородом.
4. Часть приспособительных реакций наступает быстро, другие — более медленно.
5. При погружении гидростатическое давление каждые 10 м увеличивается приблизительно на 100 кПа.
6. Погружение человека под воду возможно с помощью дыхательных аппаратов, из которых газовые смеси подаются в легкие при давлении, равном гидростатическому давлению воды.

Вопросы для повторения

1. Дайте характеристику механизма высотной гипоксии.
2. Как осуществляются механизмы быстро и медленно возникающих приспособительных реакций на высоте?
3. В чем заключается опасность при погружении в воду со шноркелем?
4. Чем опасно погружение в воду с аквалангом, баллон которого заполнен сжатым воздухом?
5. Охарактеризуйте механизм отравления кислородом при подводном плавании.
6. Для чего применяют инертный газ и в чем заключается опасность его использования?
7. Что такое декомпрессионная болезнь и каков ее механизм?
8. Какие причины могут привести к несчастным случаям при погружении в воду в обычном бассейне?



PETER SCHEID

Раздел XI

КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ РАВНОВЕСИЕ



КРАТКИЙ ОБЗОР

Поддержание постоянного значения рН в жидких средах и клетках организма является важной задачей регуляции. Функция белков, а вместе с ней активность ферментов, структура клетки и проницаемость мембран изменяются при сдвигах рН. При этом легкие как орган выделения CO_2 и почки как орган выделения H^+ и HCO_3^- обеспечивают длительный компенсированный баланс ионов H^+ и, таким образом, поддержание постоянного значения рН (рис. 76.1). Однако места образования кислот или оснований отличаются от мест их выделения из организма, и приспособление этого выделения к колебаниям образования данных веществ требует времени. Чтобы удерживать временные и локальные колебания рН на незначительном уровне, организм пользуется механизмами химических реакций буферных систем, которые даже при нарушении функций органов препятствуют его слишком большим изменениям.

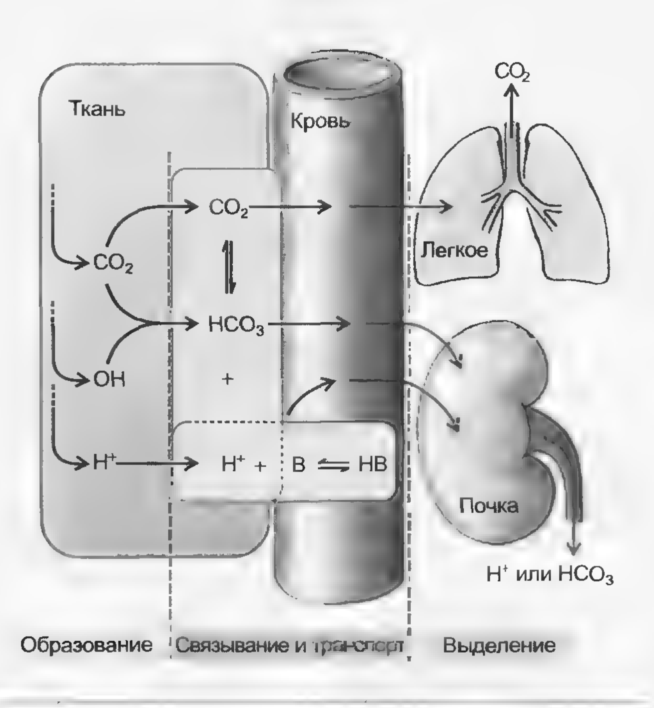


Рис. 76.1. Кислотно-щелочное равновесие организма. В ходе обмена веществ в тканях наряду с CO_2 возникают также ионы H^+ и OH, которые связываются буферными системами. С током крови продукты этих реакций попадают к месту выделения: легкие или почки. B /HB — система небикарбонатного буфера

Резюме

1. Клетки в организме окружены жидкой внутренней средой, которая для них является внешней.
2. Важнейшая константа жидкой среды организма — рН
3. Буферные системы и выделительные органы организма поддерживают рН на постоянном уровне.

Вопросы для повторения

1. Что такое рН?
2. Какие принципиальные изменения происходят в организме при сдвигах рН?
3. Какие органы обеспечивают баланс водородвых ионов?



ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БУФЕРНЫХ СИСТЕМАХ

Буферы — соединения, обладающие способностью связывать или отдавать ионы H^+ и OH^- и тем самым удерживать на незначительном уровне изменения pH, возникающие при добавлении или оттоке этих ионов. Каждый буфер эффективен в определенном интервале pH, который зависит от значения pK буфера. К физиологически важным буферным системам относятся белки (в крови, прежде всего, гемоглобин), фосфаты и система «CO_2/бикарбонат».

77.1. БУФЕРИЗАЦИЯ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ H^+

Если в раствор добавить ионы H^+ (например, добавив сильную, полностью диссоциирующую кислоту), то концентрация ионов H^+ возрастет, а значение pH уменьшится*. Значение pH при добавлении определенного количества ионов H^+ (или OH^-) особенно сильно меняется в чистой воде или небуферном растворе, однако изменение незначительно, если в растворе содержатся вещества, способные связывать эти добавленные ионы. Это свойство называется **буферизацией**, а сами вещества — **буферами**.

В принципе, любая сопряженная пара «кислота — основание» (по определению Ф. Бренстеда) обладает буферными свойствами, т. е. согласно реакции

$$H^+ + A^- \rightleftarrows HA \qquad (77.1)$$

может связывать или отдавать ионы H^+. Здесь A^- — основание буферной системы (акцептор протонов), а HA — кислота буферной системы (донор протонов). При добавлении ионов H^+ основание A^- превращается в кислоту HA; при оттоке ионов H^+ (добавлении OH^-) HA превращается в A^-, поставляя ионы H^+. В организме изменения концентраций H^+ и OH^- могут происходить в результате притока веществ извне (экзогенно, например, алиментарным или ятрогенным путем), в результате потери веществ (рвота, понос) или их образования в ходе обмена веществ (эндогенно-метаболический путь).

77.2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ БУФЕРНОЙ СИСТЕМЫ: БУФЕРНЫЕ КРИВЫЕ И БУФЕРНАЯ ЕМКОСТЬ

Мера буферной способности к связыванию ионов H^+ зависит только от имеющегося количества **буферного основания** A^-, мера буферной способности к связыванию OH^- — от количества **буферной кислоты** HA. Количество отдельных компонентов буферной системы (A^- и HA) определяется, с одной стороны, общей концентрацией буфера $[A^-] + [HA]$, с другой — степенью его диссоциации, т. е. соотношением $[A^-]/[HA]$. Оно получается из уравнения 77.1 согласно закону действующих масс:

$$\frac{[H^+][A^-]}{[HA]} = K'. \qquad (77.2)$$

Здесь K' — (кажущаяся) константа равновесия или диссоциации пары «кислота — основание». (В отличие от истинной константы диссоциации К кажущаяся константа K' учитывает, что раствор не бесконечно разведен и что в уравнение 77.2 вместо активности подставляются концентрации реагирующих веществ.) В логарифмированной форме уравнение принимает вид

$$pH = pK' + \log\frac{[A^-]}{[HA]}, \qquad (77.2a)$$

где $pK' = -\log K'$. На рис. 77.1 нанесены процентные доли буферного основания (A^-) и буферной кислоты (HA) в зависимости от отклонения pH от pK'. Для pH = pK' $[A^-] = [HA]$; при pH < pK', т. е. тогда, когда раствор более кислый, чем при pK', преобладает кислота (HA); при pH > pK', т. е. более щелочном растворе, чем при pK', преобладает основание (A^-).

Если в такой раствор добавить ионы H^+ (или OH^-), то они почти полностью будут связаны A^- (или диссоциирующими от кислоты ионами H^+ соответственно). Поэтому изменение концентрации свободных ионов H^+, т. е. изменение pH, будет невелико. (Например, при понижении pH с 7,0 до 6,0 концентрация свободных H^+-ионов изменится лишь на $10^{-6} - 10^{-7} = 9 \cdot 10^{-7}$ моль · $л^{-1}$ = 0,0009 ммоль · $л^{-1}$.) Отсюда **буферная емкость β**, которая, по определению, задает, сколько ионов H^+ (или OH^-) необходимо добавить на литр раствора для изменения pH на единицу, практически рассчитывается как

$$\beta = \frac{\Delta[A^-]}{\Delta pH} = \frac{-\Delta[HA]}{\Delta pH}. \qquad (77.3)$$

Таким образом, буферная емкость отражена **наклоном буферной кривой** (см. рис. 77.1); она зависит от общей концентрации буфера, $[A^-] + [HA]$, и величины отклонения pH от pK'. Высокой буферной емкостью (на моль буфера) обладают буферные растворы в pH-интервале pK' ± 1; за пределами интервала pK' ± 1,5 буферные способности практически не проявляются; буферная кривая имеет пологий вид.

* В водном растворе ионы H^+ существуют в виде гидроний-ионов H_3O^+, однако для простоты мы говорим о свободных ионах H^+.

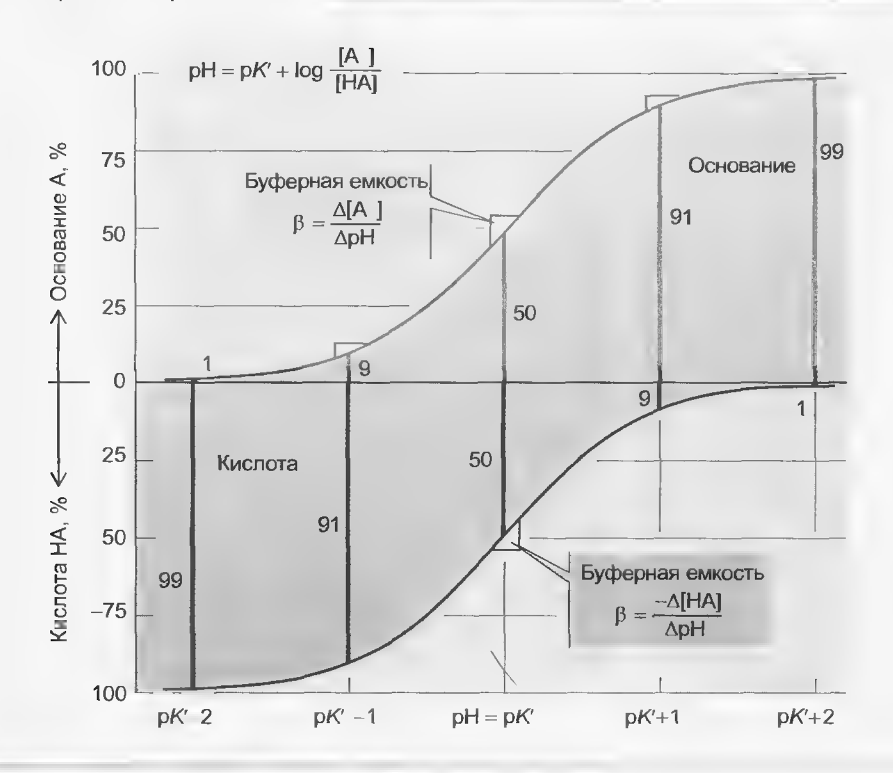


Рис. 77.1 Буферная кривая пары «кислота/основание», HA/A . S-образная буферная кривая нанесена дважды, чтобы лучше представить соотношение основания (A , голубая кривая и голубые вертикальные линии) и кислоты (HA, фиолетовая кривая и фиолетовые вертикальные линии). Сумма [A⁻] и [HA] всегда равна 100 %. По оси абсцисс отложено отклонение pH от pK'. Наклон кривой равен буферной емкости β. Последняя максимальна при pH = pK', т. е. там, где [A] = [HA]. Для значений pH, отклоняющихся от pK' более чем на 1,5 единицы, буферная емкость практически равна нулю (пологие части кривой). Обратите внимание на то, что буферная емкость, т. е. способность обратимо связывать ограниченные количества H^+ или OH , меньше зависит от абсолютных значений концентраций A^- или HA и больше — от наклона буферной кривой

На рис. 77.2 изображены буферные кривые трех биологических пар «кислота/основание». В противоположность системе $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ система «молочная кислота/лактат⁻» не может служить физиологическим буфером, так как pH-интервал эффективной буферизации находится в слишком кислой области; при физиологических значениях pH молочная кислота, как и большинство органических кислот, представлена в

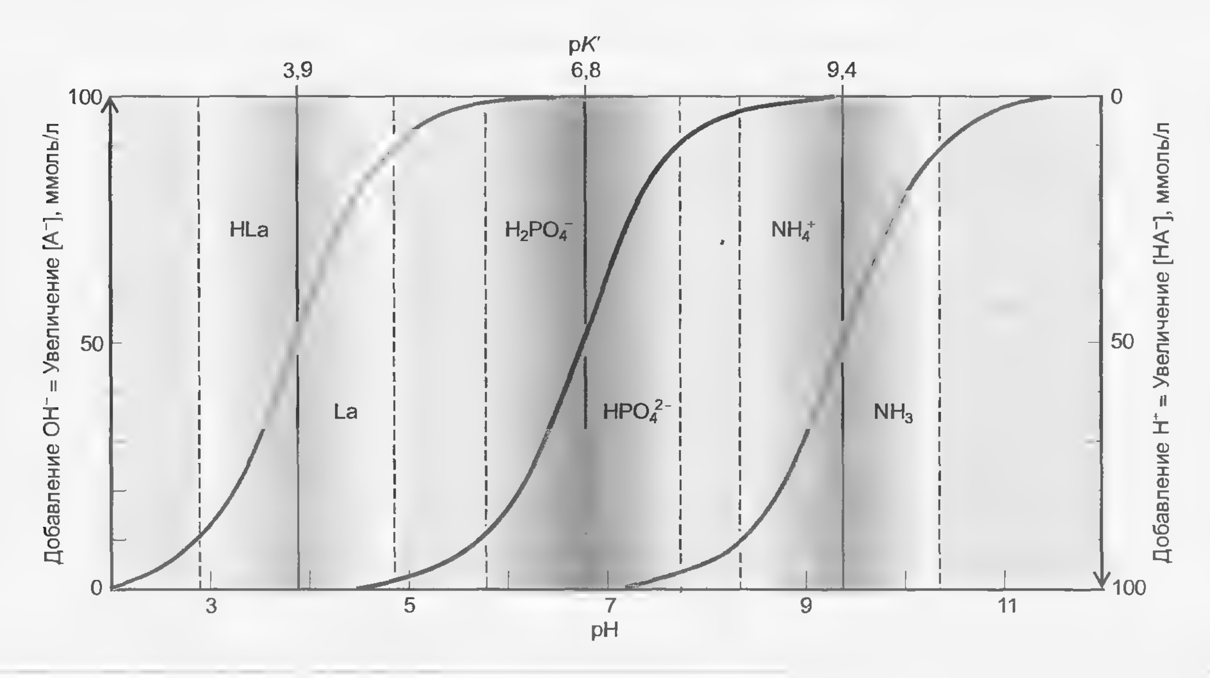


Рис. 77.2. Буферные кривые для трех биологически важных пар «кислота/основание». В физиологическом интервале pH буферными свойствами обладает только фосфатный буфер. При физиологических значениях pH молочная кислота полностью диссоциирована (La), а аммиак полностью протонирован (NH_4^+). Для простоты концентрация всех буферов выбрана 100 ммоль · $л^{-1}$, так что значения по оси ординат можно понимать и как процент (как и на рис. 77.1). Обратите внимание на идентичную форму всех трех кривых

диссоциированном виде (как лактат). Пара NH_3/NH_4^+ в физиологических условиях тоже не может служить буфером, так как при физиологических значениях pH практически полностью представлена в виде NH_4^+.

77.3. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

Значение pH плазмы крови и других жидкостей внеклеточного пространства равно 7,4; pH внутриклеточной жидкости лежит в диапазоне между 6,8 и 7,2. Только в секретируемых жидкостях и в жидкости канальцев почек (трансклеточное пространство) встречаются значения pH вне этого узкого диапазона. Поэтому физиологически эффективные буферы внутри- и внеклеточной жидкости должны иметь pK′ от 6,0 до 8,0 и содержаться в достаточном количестве. Этим двум условиям удовлетворяют органические и неорганические фосфаты, белки и система «CO_2/бикарбонат».

77.3.1. Фосфатный буфер

Система одноосновного/двухосновного фосфата

$$H_2PO_4^- \rightleftarrows H^+ + HPO_4^{2-} \qquad (77.4)$$

имеет благоприятную для физиологического буфера pK', равную 6,8 (см. рис. 77.2). В крови и во внеклеточной жидкости система фосфатного буфера из-за низкой концентрации (примерно 1 ммоль · $л^{-1}$) как буфер имеет небольшое значение. Однако ее внутриклеточная концентрация (за исключением эритроцитов) гораздо выше. Буферизацию также поддерживают органические фосфаты (АТФ, креатинфосфат, нуклеиновые кислоты, фосфорилированные промежуточные продукты). Особенно велико значение неорганического фосфата как буфера в моче при выделении ионов H^+ почками.

77.3.2. Белки

Белки играют важную роль как буферная система внутриклеточной жидкости. Не только концевые амино- и карбоксигруппы, но и боковые группы аминокислот могут обратимо связывать ионы H^+. Конечно, значения pK' сильно различаются у различных групп белковой цепочки. Физиологически эффективными являются лишь три группы: имидазольное кольцо гистидина, сульфгидрильная группа цистеина и концевые NH_2-группы. Так как в белках содержится много гистидиновых и сульфгидрильных групп с различными значениями pK', то их буферные свойства описываются сложной, не S-образной буферной кривой в отличие от простых буферных систем (см. рис. 77.2). Гемоглобин эритроцитов является важнейшей буферной системой крови (организма). Благодаря наложению различных значений pK' его буферная кривая в физиологическом интервале pH практически линейна (постоянная буферная емкость).

77.3.3. Бикарбонатный буфер

В основе этой системы лежит реакция

$$CO_2 + H_2O = H^+ + HCO_3^- \qquad (77.5)$$

Логарифмированная форма закона действующих масс (см. уравнение 77.2а) называется **уравнением Гендерсона—Гассельбальха**:

$$pH = pK' + \log\frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}. \qquad (77.6)$$

В плазме крови при температуре 37 °С pK' этого буфера равна 6,1. Отсюда при нормальном pH артериальной крови, равном 7,4 (см. выше), соотношение $[HCO_3^-]/[CO_2]$ равно 20 : 1. Для определения концентрации растворенного CO_2 справедлив закон Генри: $[CO_2] = \alpha_{CO_2} P_{CO_2}$, где коэффициент растворимости α_{CO_2} = 0,226 ммоль · (л · кПа)$^{-1}$. В артериальной крови P_{CO_2} = 5,3 кПа (40 мм рт. ст.), откуда $[CO_2]$ = = 1,2 ммоль · $л^{-1}$, а $[HCO_3]$ для артериальной крови составляет 24 ммоль · $л^{-1}$.

Из уравнения Гендерсона—Гассельбальха следует, что в заданной жидкости (задана pK') независимо могут изменяться только две из трех величин, P_{CO_2}, pH и $[HCO_3^-]$, а третья однозначно определяется согласно уравнению 77.6. Третью величину можно также определить по диаграмме на рис. 77.3, где нанесена зависимость

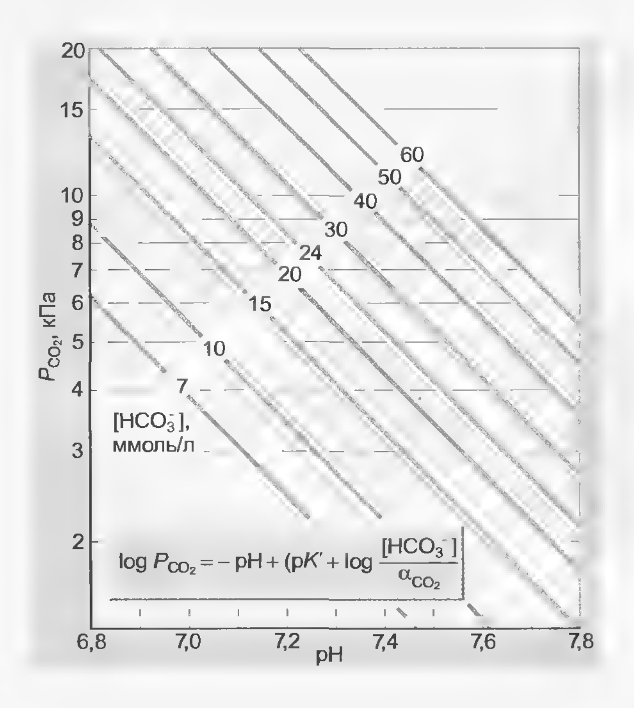


Рис. 77.3. Диаграмма для изображения уравнения Гендерсона — Гассельбальха (log P_{CO_2}/pH). Отношение P_{CO_2} (ордината, логарифмическое деление) к pH (абсцисса) получается благодаря преобразованию уравнения Гендерсона—Гассельбальха (см. уравнение 77.6). На этой диаграмме линии постоянной концентрации бикарбоната являются прямыми, которые образуют при выбранном масштабе координат (единица pH является такой же большой, как единица от log P_{CO_2}) угол 45° к координатам (подъем –1)

P_{CO_2} от pH (диаграмма $\log P_{CO_2}$/pH) при различных $[HCO_3^-]$. Эта диаграмма образует основу для диаграммы Сиггарда – Андерсена, которая очень полезна в диагностике изменений кислотно-щелочного равновесия.

Резюме

1. pH поддерживается на постоянном уровне благодаря буферным системам, которые способны связывать или отдавать ионы H^+ или OH^-.

2. Мера буферной емкости к связыванию ионов H^+ зависит от количества буферного основания, а OH^- — от количества буферной кислоты.

3. К физиологически важным буферным системам организма относятся фосфатный буфер, белки, бикарбонатный буфер.

Вопросы для повторения

1. Какие вещества называются буферами?
2. Что такое буферная кривая и чем определяется ее наклон?
3. Что такое фосфатный буфер?
4. Какую роль играют белки как буферная система?
5. Что такое бикарбонатный буфер?
6. Что представляет собой буферная емкость?

78 ГЛАВА

ОСОБЕННОСТЬ БИКАРБОНАТНОГО БУФЕРА

Ионы H^+ (или OH^-), образовавшиеся в организме или поступившие извне, сразу же связываются как с HCO_3^- (соответственно CO_2), так и с основаниями (соответственно кислотами) небикарбонатного буфера. При этом емкость системы CO_2/HCO_3^- особенно велика за счет того, что концентрацию CO_2 можно регулировать при помощи легочного дыхания (так называемая открытая система). В противоположность этому, при повышении P_{CO_2} возникающие ионы H^+ связываются только небикарбонатными буферами.

78.1. ПОЧЕМУ БИКАРБОНАТНЫЙ БУФЕР ЭФФЕКТИВЕН В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ИНТЕРВАЛЕ pH?

Значение р*K′* бикарбонатного буфера настолько мало, что трудно ожидать хороших буферных свойств при pH 7,4 (см. рис. 77.1). То, что его буферные свойства тем не менее очень хороши, нельзя объяснить только высокой по сравнению с другими буферами концентрацией системы HCO_3^-/CO_2 (во внеклеточной жидкости $[HCO_3^-] + [CO_2] = 25{,}2$ ммоль · л$^{-1}$). В гораздо большей степени особенность этого буфера обусловлена тем, что при помощи альвеолярной вентиляции можно устанавливать и поддерживать на постоянном уровне концентрацию в крови (и тем самым во всем организме) одного из его компонентов — CO_2 (открытая система).

На рис. 78.1, *а* и *б* схематически показано связывание поступающих ионов H^+. Они связываются как с HCO_3^-, так и с основаниями небикарбонатного буфера (B^-); возникают HB и CO_2. В **закрытой системе** (см. рис. 78.1, *а*), в которой образующийся при добавлении ионов H^+ CO_2 так же не может выйти из системы, как и HB, вклад HCO_3^- в связывание ионов H^+ мал из-за небольшой буферной емкости (см. выше). Если же образующийся CO_2 может выделяться легкими (см. рис. 78.1, *б*), появляется возможность для дальнейшего связывания поступающих ионов H^+ с HCO_3^-, т.е. буферная способность системы HCO_3^-/CO_2 увеличивается. Таким образом, эта **открытая система** имеет бóльшую буферную емкость, чем закрытая, т.е. добавление одинакового количества ионов H^+ приведет к меньшему снижению pH. Добавление OH^- аналогично уменьшению количества H^+, так как они реагируют с образованием H_2O.

Итак, если в каком-либо органе появляются ионы H^+ (например, в печени или работающей скелетной мышце), то он поначалу ведет себя как закрытая система (см. рис. 78.1, *а*): концентрация HCO_3^- уменьшается, концентрация CO_2 (т.е. P_{CO_2}) увеличивается и значение pH снижается. Эти изменения можно измерить в венозной крови, вытекающей из органа. Когда кровь попадает в легкие, система «открывается»: CO_2 выделяется, P_{CO_2} уменьшается, а концентрация HCO_3^- уменьшается еще больше, так как он реагирует с H^+ и выделяется в виде CO_2 (см. рис. 78.1, *б*). Тем самым уменьшается первоначальное снижение pH. Тем не менее его значение остается еще несколько сниженным по сравнению с первоначальным (до появления ионов H^+), так как уменьшилось отношение $[HCO_3^-]/[CO_2]$. Это пониженный pH стимулирует дыхание, что ведет к дальнейшему уменьшению его первоначального отклонения (респираторная компенсация нереспираторного ацидоза).

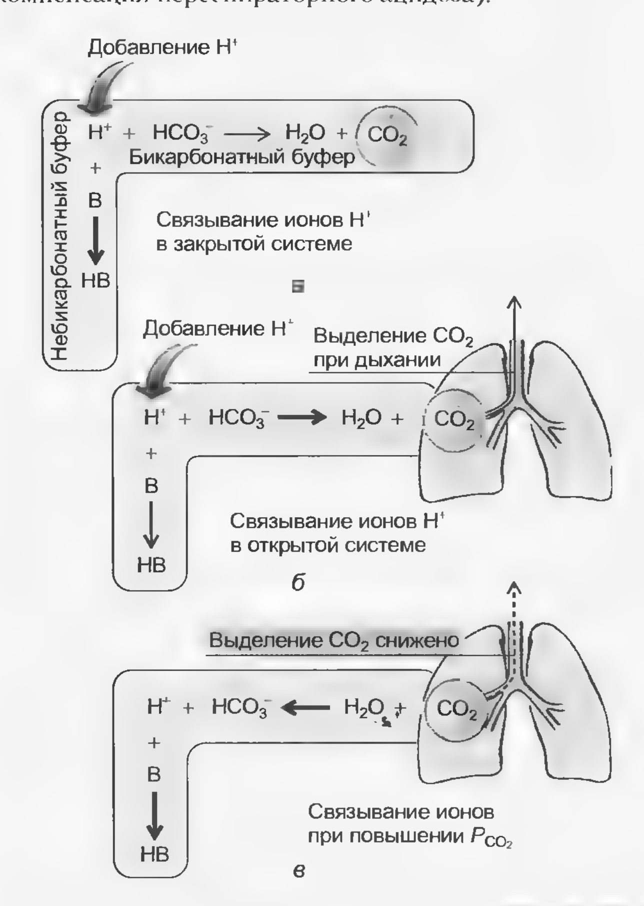


Рис. 78.1. Работа буферной системы при добавлении (или образовании) ионов H^+ и повышении P_{CO_2}. Буферная способность системы HCO_3/CO_2 при добавлении H^+ больше, если образующийся в тканях тела CO_2 может выделяться через легкие (открытая система, *б*), чем когда его выделение невозможно и он остается в организме (закрытая система, а). В случае *в* первично увеличивается концентрация CO_2, например, если затруднено его выделение при дыхании. Поэтому реакция в системе HCO_3/CO_2 протекает в направлении HCO_3^- и образующиеся ионы H^+ связываются небикарбонатным буфером (B^-). При этом суммарно возникает как раз столько ионов HCO_3, сколько ионов B^- было израсходовано на связывание H^+; таким образом, общая концентрация буферных оснований, $[HCO_3^-] + [B^-]$, остается неизменной

78.2. ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ИОНЫ H^+ СВЯЗЫВАЮТ ТОЛЬКО НЕБИКАРБОНАТНЫЕ БУФЕРЫ

Итак, изменения P_{CO_2} могут значительно смягчать влияние добавления или потери ионов H^+ и OH^- на значение pH. И наоборот, показатель pH меняется вслед за любым первичным колебанием P_{CO_2}, например, обусловленным изменением альвеолярной вентиляции. Однако в этих случаях буферная система HCO_3/CO_2 ведет себя совсем иначе (рис. 78.1, *в*), чем было представлено выше. А именно: при повышении $[CO_2]$ в стехиометрически равных количествах возникают ионы H^+ и HCO_3 и появляющиеся ионы H^+ могут быть связаны только небикарбонатными буферами. Таким образом, система CO_2/HCO_3 не может связывать появляющиеся в результате изменения P_{CO_2} ионы H^+ (или OH^-), так как они образовались как раз в ходе реакции в этой системе. Из-за этого основополагающего различия в процессах буферизации различают следующие два типа изменений в кислотно-щелочном равновесии:

нереспираторные изменения. Они появляются в результате того, что первично в повышенном количестве возникают ионы H^+ или OH^-, которые образуются не через реакцию $CO_2 + H_2O \rightleftarrows HCO_3 + H^+$;

респираторные изменения. Они обусловлены первичным изменением P_{CO_2}, в результате чего в реакции $CO_2 + H_2O \rightleftarrows HCO_3^- + H^+$ образуются ионы H^+ (и соответственно OH^-).

Типичные причины подобных нарушений представлены далее. Особенности процессов связывания ионов определяют также отличие системы CO_2/HCO_3^- от небикарбонатных буферов.

Различия при нереспираторных и респираторных изменениях pH обобщены в табл. 78.1 для случая понижения pH (ацидоз). Бикарбонатный буфер особенно важен для идентификации этих двух форм ацидоза, так как в одном случае его концентрация повышена, в другом – понижена.

Таблица 78.1

Различные проявления нереспираторного и респираторного ацидозов. Соответственно сущность ацидоза в обоих случаях повышена $[H^+]$, т.е. значение pH понижено. (При алкалозе направление всех изменений противоположно такому при ацидозе.) Обратите особое внимание на различное изменение $[HCO_3]$. B^- – основание небикарбонатного буфера. Существенные отличия между обеими формами ацидоза выделены курсивом

	Нереспираторный ацидоз	Респираторный ацидоз
Первопричина	Повышена $[H^+]$	Повышено P_{CO_2}
Связывание посредством	B^- *и* $[HCO_3^-]$	*Только* B^-
Текущая $[HCO_3]$	*Повышена*	*Повышена*

Согласно вышесказанному в чистом растворе бикарбоната, не содержащем небикарбонатных буферов, изменение концентрации CO_2 (P_{CO_2}) не приводит к существенным изменениям концентрации HCO_3^-. В качестве примера возьмем раствор бикарбоната с $[HCO_3]$ = = 25 ммоль/л и pH = 7,4. Хотя при повышении P_{CO_2} протекает реакция $CO_2 + H_2O \rightarrow HCO_3 + H^+$ (см. уравнение 77.5) с образованием стехиометрически равных количеств H^+ и HCO_3^- (см. рис. 78.1, *в*), однако очень скоро достигается новое положение равновесия; ибо уже небольшие количества H^+ так сильно изменяют очень малую (по сравнению с концентрацией HCO_3, ~25 ммоль/л) его концентрацию ($[H^+] = 10^{-7,4}$ ммоль/л = = 0,00004 ммоль/л), что равновесные концентрации, согласно закону действующих масс, достигаются уже при небольших количествах образовавшихся ионов H^+ (и HCO_3^-). Поэтому на диаграмме $\log P_{CO_2}$/pH (см. рис. 77.3) изменения pH при изменении P_{CO_2} происходят вдоль прямых линий практически постоянной концентрации HCO_3.

Если же раствор бикарбоната содержит небикарбонатные буферы, то при изменении P_{CO_2} (респираторное изменение) на диаграмме $\log P_{CO_2}$/pH получается линия, проходящая под бóльшим углом к оси абсцисс, чем линия постоянной концентрации HCO_3^-: **равновесная линия CO_2** (рис. 78.2). В забуференном таким образом

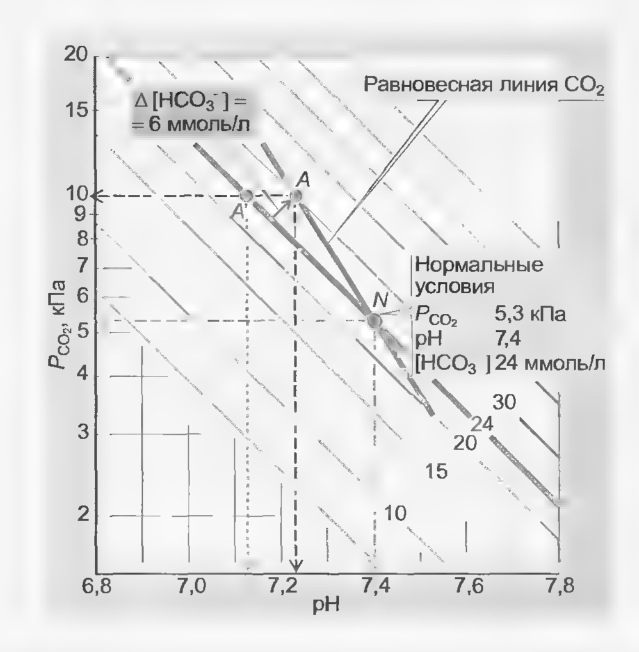


Рис. 78.2. Равновесная линия CO_2 раствора, в котором присутствуют небикарбонатные буферы, представлена на диаграмме $\log P_{CO_2}$ /pH (см. рис. 77.3). Форма и наклон этой линии (зеленый цвет) зависят от концентрации небикарбонатных буферов и их емкости. Представлена ситуация в цельной крови, в которой равновесная линия CO_2 проходит приблизительно линейно. Точка *N* обозначает нормальное значение параметров артериальной крови (соответственно, ее плазмы). Точка *A* возникла при уравновешивании высокого значения P_{CO_2} (10 кПа), причем в этих условиях концентрация HCO_3 повысилась на 6 ммоль · $л^{-1}$ (с 24 до 30 ммоль · $л^{-1}$), а значение pH понизилось до 7,23. Без небикарбонатного буфера при том же P_{CO_2} была бы достигнута точка *A′*, в которой $[HCO_3^-]$ осталась бы 24 ммоль · $л^{-1}$, но зато pH снизилось бы примерно до 7,12

растворе наряду с P_{CO_2} изменяется и концентрация HCO_3^-, и изменения pH оказываются меньшими, чем в чистом растворе HCO_3^-. При респираторном изменении (см. рис. 78.1, *в*) возникает практически то же количество ионов HCO_3, что и H^+, связываемых буферной системой

$$\Delta[HCO_3^-] = -\Delta[B^-] = \Delta[HB] \qquad (78.1)$$

(справедливо для респираторных изменений).

Буферную емкость небикарбонатного буфера, β_{NB}, можно рассчитать из уравнения 78.1 по разности $[HCO_3^-]$ при респираторных изменениях. А именно, с учетом уравнения 77.3,

$$\beta_{NB} = \frac{\Delta[HCO_3^-]}{\Delta pH} \qquad (78.2)$$

(справедливо для респираторных изменений).

Таким образом, анализ системы CO_2/HCO_3^- получает ключевую роль в изучении небикарбонатных буферных систем.

Резюме

1. Образовавшиеся в организме или поступившие из вне ионы H^+ или OH^- сразу связываются с HCO_3 и основаниями (кислотами) небикарбонатного буфера.

2. Емкость системы CO_2/HCO_3^- особенно велика за счет того, что концентрацию CO_2 можно регулировать при помощи легочного дыхания.

3. При повышении P_{CO_2} возникающие ионы H^+ связываются только небикарбонатными буферами.

4. Бикарбонатный буфер эффективен в физиологическом диапазоне pH.

Вопросы для повторения

1. Почему бикарбонатный буфер эффективен в физиологическом интервале pH?

2. Что такое открытая и закрытая буферные системы? Чем они отличаются?

3. Какие ионы образуются при повышении P_{CO_2} и какие буферные системы их связывают?



БАЛАНС КИСЛОТ И ОСНОВАНИЙ В ОРГАНИЗМЕ

ГЛАВА 79

В противоположность углеводам и жирам при расщеплении и перестройке аминокислот (прежде всего в печени) возникают как ионы H^+, так и OH^-. Ежедневно образуемые ионы H^+ в количестве около 50 ммоль выделяются через почки, частично в связанном с буферами виде (например, фосфат), частично через образование NH_4^+.

79.1. ОБРАЗОВАНИЕ ИОНОВ H^+ И OH^- В ХОДЕ РЕАКЦИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Ионы H^+ образуются в ходе реакций обмена веществ, когда при расщеплении или перестройке соединений возникают метаболиты, чей суммарный заряд более отрицательный, чем у исходных веществ. Наоборот, когда суммарный заряд более положительный, возникают ионы OH^-. Поэтому обычно ионы H^+ и OH^- не образуются ни из углеводов, ни из жиров. Хотя в процессе полного окисления и возникают большие количества CO_2 (более 15000 ммоль в день), они выделяются через легкие и тем самым не обременяют кислотно-щелочной баланс.

Однако ионы H^+ и OH^- образуются при расщеплении некоторых аминокислот или при их перестройке (в глюкозу или триглицериды) прежде всего в печени. Из (незаряженных) **S-содержащих аминокислот** (метионин, цистеин, цистин) возникают H^+, как показано на примере цистеина (Cys):

$$Cys^{\circ} \rightarrow \text{глюкоза}^{\circ} \ (\text{или триглицериды}^{\circ}, \text{ или } CO_2^{\circ}) + \\ + \text{мочевина}^{\circ} + SO_4^{2-} + 2\mathbf{H}^+$$

(Надстрочный символ «°» означает, что суммарный заряд вещества равен нулю.) Также ионы H^+ возникают из **катионных аминокислот** (лизин, аргинин, часть гистидина), как представлено для аргинина (Arg):

$$Arg^+ \cdot Cl^- \rightarrow \text{глюкоза}^{\circ} \ (\text{или триглицериды}^{\circ}, \text{ или } CO_2^{\circ}) + \\ + \text{мочевина}^{\circ} + \mathbf{H}^+ + Cl$$

Наоборот, ионы OH^- возникают при расщеплении или перестройке **анионных аминокислот** (глутамат, аспартат) в нейтральные продукты. На примере глутамата (Glu):

$$Na^+ \cdot Glu^- \rightarrow \text{глюкоза}^{\circ} \ (\text{или триглицериды}^{\circ}, \text{ или } CO_2^{\circ}) + \\ + \text{мочевина}^{\circ} + Na^+ + \mathbf{OH}$$

К этому добавляются **соли органических кислот**, которые поступают в организм с пищей и расщепляются до незаряженных веществ (ацетат, лактат, малат цитрат, глюконат и др.).

На примере малата:

$$2K^+ + {}^-OOC-CHOH-CH_2-COO \ + 3O_2 \rightarrow \\ \rightarrow 4CO_2 + H_2O + 2K^+ + 2\mathbf{OH}$$

Итак, решающим для кислотно-щелочного баланса организма является суммарный заряд **усвоенных** питательных веществ в сравнении с суммарным зарядом **выделенных** продуктов обмена веществ. Каким суммарным зарядом обладает вещество, зависит от степени протонированности, т.е. от pK' вещества в сравнении с pH жидких сред организма.

При нормальном богатом белками комплексном питании жителей западных стран в сутки из серосодержащих аминокислот возникает около 70 ммоль H^+ и еще около 140 ммоль из катионных аминокислот. В противоположность этому в сутки из анионных аминокислот образуется около 100 ммоль OH^- и еще около 60 ммоль из солей органических кислот. Таким образом, суммарно остается еще 70 + 140 – 100 – 60 = 50 ммоль H^+ в день, которые необходимо выделять. Сначала они должны быть забуферены в печени, при этом снижается концентрация HCO_3. Это снижение, а также повышение P_{CO_2} можно обнаружить в венозной крови, оттекающей от печени. Задача почек – выделение избыточных ионов H^+ и восстановление буфера, в том числе и концентрации HCO_3.

79.2. ВЫДЕЛЕНИЕ H^+ ПОЧКАМИ

Важнейшим органом выделения ионов H^+ являются почки. Клетки эпителия канальцев секретируют ионы H^+ в их просвет (рис. 79.1). Ионы H^+ получаются в результате реакции $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$, катализатором которой является фермент карбоангидраза (КА). Они по большей части служат для реабсорбции профильтровавшихся в клубочках ионов HCO_3^- (около 5000 ммоль в сутки), чье выделение еще более обостряло бы смещение баланса в сторону избыточного количества ионов H^+.

Эффективным в смысле кислотно-щелочного баланса является только то количество выделенных в просвет канальцев ионов H^+, которое, связавшись с буферами, будет выделено с конечной мочой, а также количество HCO_3^-, сэкономленное в печени, поскольку не будет использовано для встраивания NH_4^+ в мочевину. Мерой экономии HCO_3^- является выделение NH_4^+ с мочой.

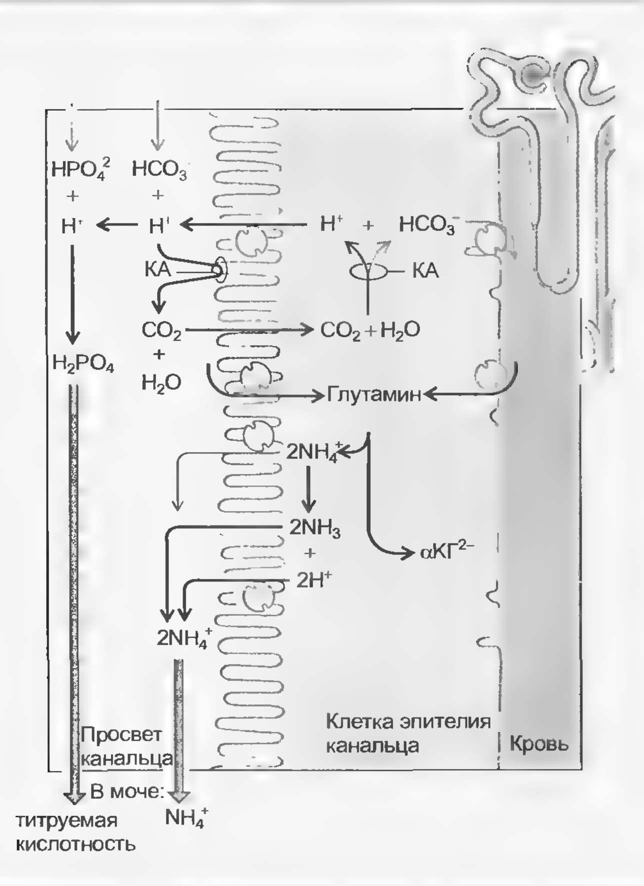


Рис. 79.1. Почечные механизмы выделения H^+ и реабсорбции HCO_3^-. Секретируемые в просвет канальцев ионы H^+ связываются с HCO_3^-, реабсорбирующемся в виде CO_2, а также с HPO_4^{2-} (и другими буферными основаниями первичной мочи). Ионы H^+, которые, связавшись с буферными основаниями, попадают в конечную мочу, можно измерить при помощи обратного титрования до значения pH плазмы крови (титруемая кислотность). Из глутамина, синтезируемого в печени и приносимого в клетки почек с током крови, возникает NH_4^+, который (вместе с NH_3 и сопровождающим H^+) попадает в тубулярную жидкость. В печени экономится число ионов HCO_3^-, соответствующее элиминации NH_4^+. Установление равновесия $H^+ + HCO_3^- \rightleftarrows CO_2 + H_2O$ ускоряется карбоангидразой (КА)

79.2.1. Связанные ионы H^+ образуют титруемую кислотность мочи

Секретированные ионы H^+ в канальцевой жидкости могут связываться с анионами кислот, к которым, в первую очередь, относится двухосновной фосфат (наряду с уратом, цитратом и др.) (см. рис. 79.1). Количество свободных ионов H^+ в моче даже при самом низком pH (4,5) исчезающе мало. Количество связанных ионов H^+ можно определить при помощи обратного титрования мочи до pH плазмы крови (титруемая кислотность). В крови и первичной моче фосфат примерно на 80 % представлен в виде HPO_4^-, однако при значении pH мочи ниже 5 — почти полностью в виде $H_2PO_4^{2-}$ (см. рис. 77.2). Титруемая кислотность обычно составляет 10—40 ммоль в сутки.

79.2.2. Почки образуют NH_4^+

Клетки эпителия канальцев могут из незаряженной аминокислоты глутамин образовывать ионы аммония, причем на каждую молекулу глутамина возникает два иона NH_4^+ и дважды отрицательно заряженный α-кетоглутарат (αКГ$^{2-}$ = 2-оксоглутарат$^{2-}$) (см. рис. 79.1). NH_4^+ — частично посредством неионной диффузии в виде NH_3, частично как NH_4^+ через Na^+/H^+-переносчик-обменник (NH_4^+ вместо H^+) — выделяется в жидкость канальцев и появляется в моче. На каждый выделенный ион NH_4^+ в печени экономится один ион HCO_3^-. Суточная экономия HCO_3^- («непрямое выделение H^+») в форме выделения NH_4^+ в моче составляет 20–50 ммоль.

79.3. ВЫДЕЛЕНИЕ OH^- ПОЧКАМИ

Избыточные ионы OH^- (сдвиг обмена веществ в щелочную сторону) выделяются почками в виде HCO_3^-. Для этого ограничивается количество секретируемых клетками канальцевого эпителия ионов H^+ так, чтобы из жидкости канальцев реабсорбировались не все анионы HCO_3^-.

Резюме

1. При расщеплении аминокислот возникают как ионы H^+, так и OH^-.
2. Ионы H^+ выделяются почками частично в связанном с фосфатным буфером виде, частично в виде NH_4^+.
3. Избыточные ионы OH^- выделяются почками в виде HCO_3^-.

Вопросы для повторения

1. Как в результате расщепления аминокислот образуются ионы H^+ и OH^-?
2. Изложите механизм выделения ионов H^+ и OH^- почками.
3. Что такое кислотность мочи?



КРОВЬ КАК ИНДИКАТОР КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

Кровь — это важный и полезный индикатор нарушений кислотно-щелочного равновесия, так как ее легко взять на анализ и по результатам судить о состоянии кислотно-щелочного баланса жидких сред организма. Буферными основаниями обозначают суммарную концентрацию анионов буферных систем крови. Гемоглобин является количественно самым важным небикарбонатным буфером крови. Он локализован в эритроцитах, но благодаря ионообмену определяет буферную емкость плазмы («истинная» плазма; в отличие от плазмы, отделенной от эритроцитов).

80.1. ПОЧЕМУ МЫ ПРОВОДИМ ВСЕ ИЗМЕРЕНИЯ ИМЕННО В КРОВИ?

При нарушениях кислотно-щелочного равновесия, как правило, затрагиваются все ткани тела, однако раздельный анализ всех затронутых органов провести невозможно. Вместо этого мы прибегаем к **анализу такой «ткани», как кровь**, которая пронизывает и соединяет все органы и тем самым позволяет установить общее состояние всех тканей. Кроме того, ее легко получить и анализировать.

80.2. БУФЕРНАЯ СПОСОБНОСТЬ КРОВИ

80.2.1. Буферные системы крови

Важнейшими буферными системами крови являются CO_2/HCO_3, гемоглобин и белки плазмы. Наряду с этим, фосфатные соединения играют в ней только второстепенную роль. Перечисленные буферные системы по-разному распределены между плазмой и эритроцитами. Из-за более низкого значения pH (при одинаковом P_{CO_2}) концентрация HCO_3 в эритроцитах ниже, чем в плазме. Гемоглобин находится только в эритроцитах, белки плазмы — только в плазме.

Буферными основаниями (buffer base) называют суммарную концентрацию анионов крови, способных связывать ионы H^+. Они складываются из $[HCO_3]$ плазмы и эритроцитов, а также буферных анионов белков плазмы и гемоглобина. Однако *соотношение* среди буферных оснований между HCO_3^- и небикарбонатными буферами не постоянно, а зависит от значения P_{CO_2} в настоящий момент (рис. 80.1). При нормальных значениях P_{CO_2} артериальной крови $[HCO_3^-]$ в плазме составляет около 24 ммоль · (1 л плазмы)$^{-1}$, $[HCO_3^-]$ в эритроцитах — около 14 ммоль · (1 л эритроцитов)$^{-1}$; концентрация небикарбонатных буферов в плазме составляет около 18 ммоль · (1 л плазмы)$^{-1}$ и в эритроцитах — около 42 ммоль · (1 л эритроцитов)$^{-1}$. *Суммарная концентрация* буферных оснований зависит от концентрации гемоглобина (как важнейшего небикарбонатного буфера), но не от P_{CO_2} (см. рис. 80.1), так как при его повышении возникает ровно столько же HCO_3^-, сколько расходуется оснований небикарбонатных буферов (см. рис. 78.1, *в* и уравнение 78.1). Следовательно, при гематокрите 0,45 $[HCO_3^-] = 0{,}55 \cdot 24 + 0{,}45 \cdot 14 = 19$ ммоль · (1 л цельной крови)$^{-1}$ и концентрация оснований небикарбонатных буферов $0{,}55 \cdot 18 + 0{,}45 \cdot 42 = 29$ ммоль · (1 л цельной крови)$^{-1}$. Таким образом, нормальное содержание буферных оснований (HCO_3^- и оснований небикарбонатных буферов) в артериальной крови составляет 48 ммоль · л$^{-1}$. Однако для характеристики буферных свойств крови, помимо концентрации буферных оснований (или буферных кислот) крови, используется изменение ее буферных свойств при изменении pH, т. е. буферная емкость.

80.2.2. Буферная емкость цельной крови

Буферная емкость небикарбонатных буферов в крови, β_{NB}, составляет около 28 ммоль · (л · pH)$^{-1}$ (не путать с концентрацией небикарбонатных буферов 29 ммоль · л$^{-1}$, см. выше). В ней существенное участие принимает гемоглобин [$\beta_{NB} = 60$ ммоль · (1 л эритроцитов)$^{-1}$ · pH^{-1}], с одной стороны, из-за своей высокой концентрации, с другой — из-за большого числа групп,

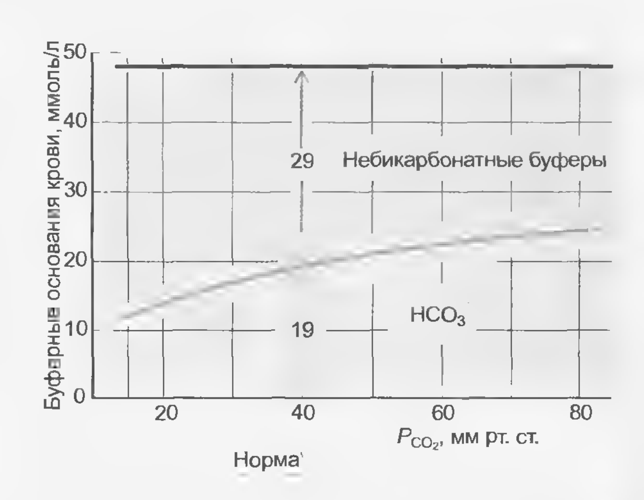


Рис. 80.1. Зависимость концентрации буферных оснований крови от P_{CO_2}. При повышении P_{CO_2} увеличивается концентрация HCO_3^-, однако в той же мере уменьшается концентрация оснований небикарбонатных буферов, так что суммарная концентрация буферных оснований не зависит от P_{CO_2}

способных обратимо связывать ионы H^+. Буферная емкость отделенной от эритроцитов плазмы гораздо меньше [$\approx$ 8 ммоль · (1 л плазмы)$^{-1}$ · pH^{-1}]. Значение буферной емкости, измеренной в плазме цельной крови (плазма в контакте с эритроцитами, или **истинная плазма**), определяется в том числе и эритроцитами, так как компоненты буферной системы $CO_2/HCO_3^-/H^+$ через клеточную мембрану свободно обмениваются между эритроцитами и плазмой. Поэтому проводимое при помощи общеизвестных методов измерение в истинной плазме дает возможность ознакомиться с кислотно-щелочным состоянием цельной крови, включая эритроциты.

Резюме

1. По результатам анализа крови можно судить о кислотно-щелочном равновесии организма.

2. Гемоглобин, локализованный в эритроцитах, является самой важной буферной системой организма.

Вопросы для повторения

1. Перечислите буферные системы крови и дайте их характеристики.

2. Что такое буферная емкость крови?



ХАРАКТЕРИСТИКА КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ КРОВИ И НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ЕГО ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Для получения данных о состоянии кислотно-щелочного равновесия крови измеряются значение pH и P_{CO_2} в пробах крови, и по ним рассчитывают текущую концентрацию HCO_3^- или избыток оснований (BE), который указывает, сколько кислоты или (при его отрицательном значении) основания потребуется для обратного титрования крови до нормального значения pH при нормальном P_{CO_2}.

81.1. ИЗМЕРЯЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

Так как на кислотно-щелочное равновесие оказывают влияние респираторные и нереспираторные воздействия, то для его характеристики необходимо учитывать три параметра:

параметр 1, характеризующий концентрацию свободных ионов H^+ — pH;

параметр 2, характеризующий респираторные воздействия — P_{CO_2};

параметр 3, характеризующий нереспираторные воздействия — например, текущая и стандартизированная концентрации бикарбоната, концентрация буферных оснований или избыток оснований.

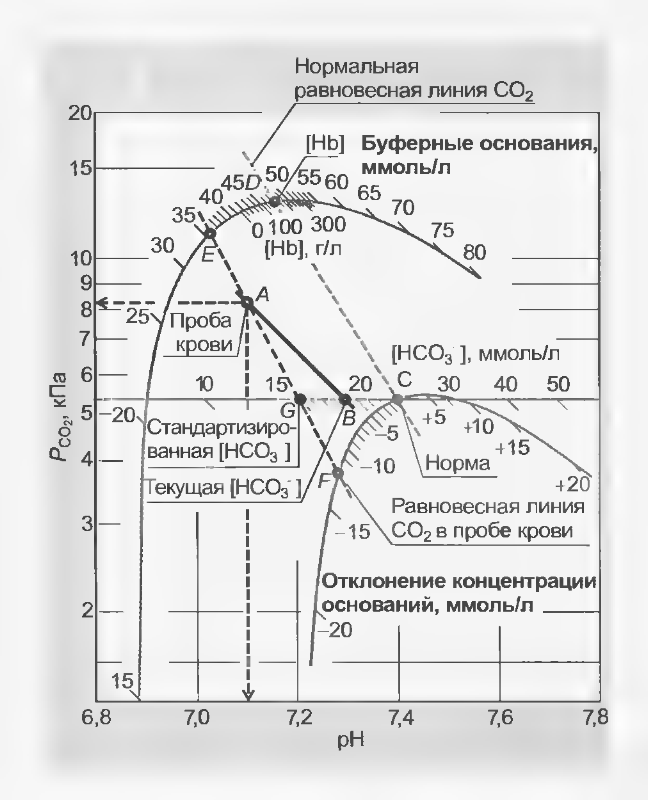
В то время как pH и P_{CO_2} представляют собой однозначные параметры, которые к тому же сегодня можно измерить рутинными методами, для выбора третьего существует много возможностей.

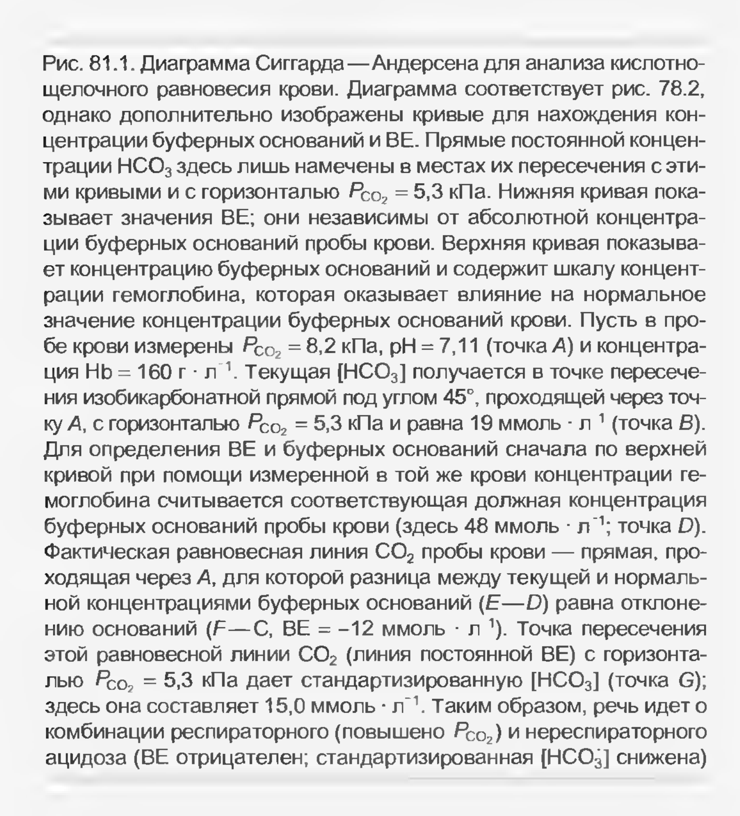
Текущая концентрация бикарбоната - концентрация HCO_3 в плазме цельной крови. Она изменяется под влиянием как респираторных, так и нереспираторных факторов, что ограничивает ее диагностическое значение.

Стандартизированная концентрация бикарбоната — концентрация HCO_3 в истинной плазме полностью оксигенированной пробы крови при нормальном P_{CO_2} = = 5,3 кПа (40 мм рт. ст.) и температуре 37 °С. Она не зависима от текущего P_{CO_2}, и ее отклонение от нормального значения указывает на нереспираторное нарушение кислотно-щелочного равновесия или почечную компенсацию респираторного нарушения.

Буферные основания полностью оксигенированной крови также не зависят от P_{CO_2} (см. рис. 80.1) и изменяются только при нереспираторных нарушениях кислотно-щелочного равновесия: их количество понижено при ацидозе, повышено при алкалозе. Однако снижение количества буферных оснований также может быть обусловлено, например, пониженной концентрацией гемоглобина крови при нормальном кислотно-щелочном равновесии.

Изменение концентрации оснований (или избыток оснований, base excess, **BE**) — это разница между текущей концентрацией буферных оснований и их концен-




Рис. 81.1. Диаграмма Сиггарда — Андерсена для анализа кислотно-щелочного равновесия крови. Диаграмма соответствует рис. 78.2, однако дополнительно изображены кривые для нахождения концентрации буферных оснований и BE. Прямые постоянной концентрации HCO_3 здесь лишь намечены в местах их пересечения с этими кривыми и с горизонталью P_{CO_2} = 5,3 кПа. Нижняя кривая показывает значения BE; они независимы от абсолютной концентрации буферных оснований пробы крови. Верхняя кривая показывает концентрацию буферных оснований и содержит шкалу концентрации гемоглобина, которая оказывает влияние на нормальное значение концентрации буферных оснований крови. Пусть в пробе крови измерены P_{CO_2} = 8,2 кПа, pH = 7,11 (точка *A*) и концентрация Hb = 160 г · л$^{-1}$. Текущая [HCO_3] получается в точке пересечения изобикарбонатной прямой под углом 45°, проходящей через точку *A*, с горизонталью P_{CO_2} = 5,3 кПа и равна 19 ммоль · л$^{-1}$ (точка *B*). Для определения BE и буферных оснований сначала по верхней кривой при помощи измеренной в той же крови концентрации гемоглобина считывается соответствующая должная концентрация буферных оснований пробы крови (здесь 48 ммоль · л$^{-1}$; точка *D*). Фактическая равновесная линия CO_2 пробы крови — прямая, проходящая через *A*, для которой разница между текущей и нормальной концентрациями буферных оснований (*E*—*D*) равна отклонению оснований (*F*—C, BE = –12 ммоль · л$^{-1}$). Точка пересечения этой равновесной линии CO_2 (линия постоянной BE) с горизонталью P_{CO_2} = 5,3 кПа дает стандартизированную [HCO_3] (точка *G*); здесь она составляет 15,0 ммоль · л$^{-1}$. Таким образом, речь идет о комбинации респираторного (повышено P_{CO_2}) и нереспираторного ацидоза (BE отрицателен; стандартизированная [HCO_3^-] снижена)

Обозначение	P_{aCO_2}		pH_{Pl}	$[HCO_3^-]_{Pl}$	$[HCO_3^-]_{St}$	BE	Буферные основания
Единицы измерения	кПа (мм рт. ст.)		—	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л
Норма:							
от	4,3	(32)	7,37	20	21	–3	42
до	6,0	(45)	7,45	27	26	+3	54
Среднее значение	5,3	(40)	7,40	24	24	0	48

Рис. 81.2. Средние нормальные значения и нормальные интервалы важных параметров кислотно-щелочного равновесия в артериальной крови или ее плазме

трацией после обратного титрования крови сильной кислотой (основанием) до pH 7,40 при P_{CO_2} = 5,3 кПа и 37 °С. Этот параметр не зависит от концентрации гемоглобина и P_{CO_2} и прямо указывает, сколько эквивалентов кислоты или основания вызвало данное нарушение равновесия в крови. Так как BE пробы крови не изменяется при изменении P_{CO_2} (ведь суммарная концентрация буферных оснований при респираторных изменениях остается постоянной; см. рис. 80.1), то равновесная линия CO_2 (см. рис. 78.2) одновременно представляет собой линию, вдоль которой BE пробы крови постоянен. BE на сегодняшний день является в клиниках самым распространенным параметром для характеристики нереспираторного нарушения кислотно-щелочного баланса крови. Концентрацию буферных оснований и их отклонение можно рассчитать из значений pH и P_{CO_2}, если известна концентрация гемоглобина пробы крови. Как правило, для их определения используют номограммы, например, построенную на диаграмме $\log P_{CO_2}$/pH номограмму Сиггарда—Андерсена (рис. 81.1).

Нормальные значения и нормальные интервалы важнейших параметров кислотно-щелочного равновесия артериальной крови представлены на рис. 81.2.

Резюме

1. Состояние кислотно-щелочного равновесия крови определяется на основании значений pH и P_{CO_2}, по которым рассчитывают концентрацию HCO_3.

2. На кислотно-щелочное равновесие оказывают влияние респираторные и нереспираторные воздействия.

Вопросы для повторения

1. Какие воздействия оказывают влияние на кислотно-щелочное равновесие?

2. Какие параметры учитываются при исследовании кислотно-щелочного равновесия? Объясните их значение.



БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ КАК СРОЧНАЯ МЕРА ПРИ ПЕРВИЧНЫХ НАРУШЕНИЯХ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

Если значение pH в организме ниже нормального значения, это состояние называется ацидозом, если выше — алкалоз. В зависимости от первопричины респираторный ацидоз или алкалоз отличают от нереспираторного. Химические буферные системы как пассивная срочная мера препятствуют слишком сильным изменениям pH.

Если значение pH ниже нормального (рис. 82.1), то говорят об **ацидозе**; если выше — об **алкалозе**. Это чисто описательное определение ацидоза и алкалоза не отражает причины нарушения. Если отклонение pH первично основано на изменении P_{CO_2}, то нарушение респираторное; если на изменении концентрации ионов H^+ или OH^-, то нереспираторное, или метаболическое. Таким образом респираторный ацидоз или алкалоз отличают от нереспираторного ацидоза или алкалоза. Ацидоз и алкалоз диагностируются на основании анализа артериальной крови, так как только в ней имеются определенные значения P_{CO_2}.

Проявление первичных нарушений pH смягчается буферными системами, как это схематически представлено на рис. 78.1. Таким образом, буферные системы представляют собой срочный физико-химический механизм для ограничения изменений pH при его респираторных и нереспираторных нарушениях. Этот механизм пассивен и еще не означает приспособительную реакцию организма.

82.1. ПЕРВИЧНО РЕСПИРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

При **респираторном ацидозе** первично повышено P_{CO_2} в артериальной крови (и в организме), а текущая концентрация бикарбоната в плазме, $[HCO_3^-]_{Pl}$, в этих условиях следует за этим повышением вдоль равновесной линии CO_2 (см. рис. 82.1). Концентрация буферных оснований остается неизменной (см. рис. 80.1), так что BE (и стандартизированная концентрация бикарбоната) не изменяется (см. выше; табл. на рис. 82.1). Причина респираторного ацидоза — все случаи, сопровождаемые **задержкой CO_2** в организме: нарушения центрального рефлекторного механизма регуляции дыхания, периферических нервов и дыхательной мускулатуры, проводимости дыхательных путей, подвижности грудной клетки или механизмов газообмена.

При **респираторном алкалозе** первично понижено P_{CO_2} артериальной крови, и все дальнейшие нарушения прямо противоположны по своему направлению нарушениям при респираторном ацидозе (табл. на рис. 82.1). Причиной этого нарушения может быть прямое или рефлекторное раздражение дыхательных центров, ведущее к усилению дыхания, например, при поражении головного мозга, или учащенное дыхание на больших высотах.



	Ацидоз		Алкалоз	
	респираторный	нереспираторный	респираторный	нереспираторный
pH	↓	↓	↑	↑
P_{CO_2}	↑	•	↓	•
Текущая $[HCO_3^-]$	↑	↓	↓	↑
BE	•	↓	•	↑
Стандартизированная $[HCO_3^-]$	•	↓	•	↑

Рис. 82.1. Первичные нарушения и компенсации на диаграмме $\log P_{CO_2}$/pH. Исходя из нормального значения (синяя точка), первично респираторные изменения протекают вдоль равновесной линии CO_2 (сплошные зеленые стрелки), а нереспираторные — горизонтально (сплошные коричневые стрелки). Компенсаторные процессы нацелены на возвращение значения pH к норме: почечная компенсация (коричневый пунктир) первично респираторных изменений идет горизонтально (как и первичные нереспираторные изменения); респираторная компенсация (зеленый пунктир) первично нереспираторного изменения протекает вдоль равновесной линии CO_2 (как и первичное респираторное). Приведенные стрелки справедливы строго для изменений в пробе крови in vitro. При изменениях in vivo возникают отклонения в результате обменных процессов между кровью и остальными жидкостями тела. В таблице представлены соответствующие изменения параметров кислотно-щелочного равновесия; здесь стрелками отмечено повышение или понижение соответствующего параметра; • — без изменения

82.2. ПЕРВИЧНО НЕРЕСПИРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

При **нереспираторном ацидозе** первично повышена концентрация ионов H^+ в крови (и организме). Это ведет к снижению как текущей концентрации HCO_3^-, так и оснований небикарбонатных буферов. Таким образом, буферные основания и стандартизированные значения бикарбоната в этом случае также снижены, BE отрицателен (см. рис. 82.1).

Так как артериальное P_{CO_2} первично не изменено, то изменения на диаграмме $\log P_{CO_2}/pH$ проходят горизонтально. Причинами нереспираторного ацидоза являются повышенный приток или образование кислот (*аддитивный ацидоз*; например, образование молочной кислоты при тяжелой физической работе или при гипоксии (лактатный ацидоз), образование β-гидроксимасляной кислоты и ацетоуксусной кислоты при Diabetes mellitus), пониженное выделение ионов H^+ почками (*ретенционный ацидоз* при нарушении функции почек) или усиленная потеря HCO_3 (*субтракционный ацидоз*), например, потеря щелочного кишечного сока при диарее или проксимальном ренально-тубулярном ацидозе.

При **нереспираторном алкалозе** первично повышена концентрация ионов OH^- в крови (и организме), т. е. концентрация ионов H^+ снижена. Изменения параметров кислотно-щелочного равновесия крови по своему направлению прямо противоположны изменениям при нереспираторном ацидозе (см. рис. 82.1). Причиной нереспираторного алкалоза, наряду с повышенным притоком щелочных веществ (*аддитивный алкалоз*, например, бикарбонат, лактат), является, в первую очередь, потеря ионов H^+ (*субтракционный алкалоз*). Субтракционный алкалоз наступает, например, при рвоте (потеря кислого желудочного сока) или усиленной потере ионов H^+ через почки. Такой *ренально обусловленный* нереспираторный алкалоз может иметь прежде всего следующие причины:

1) повышенное содержание альдостерона в крови при одновременном повышении реабсорбции Na^+ в дистальном отделе нефрона;

2) гипокалиемия.

При *первичном гиперальдостеронизме* (при альдостеронпродуцирующей опухоли надпочечников, синдром Конна) Na^+ посредством реабсорбции задерживается в организме с одновременным увеличением объема внеклеточный жидкости (составляющая причины 1). Одновременно повышается выделение K^+ почками и развивается гипокалиемия (причина 2). Альдостерон повышает секрецию ионов H^+ клетками собирательных трубочек, что способствует их выделению из организма. Прием *диуретиков*, таких как фуросемид и тиазиды, повышает содержание Na^+ в дистальном нефроне, что приводит к выделению Na^+ и воды почками. Этот диурез может привести к гиповолемии, вторично запускающей ренинангиотензинальдостероновый механизм, результат которого — вторичное повышение концентрации альдостерона в крови (*вторичный гиперальдостеронизм*).

Резюме

1. Отклонения pH от нормального значения определяются многими причинами. При ацидозе pH ниже нормального значения, а при алкалозе — выше.

2. Различают респираторный и нереспираторный алкалозы и ацидозы.

Вопросы для повторения

1. Что такое ацидоз и алкалоз? Объясните их механизм.

2. Охарактеризуйте первично респираторные нарушения кислотно-щелочного равновесия.

3. Охарактеризуйте первично нереспираторные нарушения кислотно-щелочного равновесия.



ГЛАВА

ОТВЕТ ОРГАНИЗМА НА ПЕРВИЧНОЕ НАРУШЕНИЕ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

Наряду с включением буферных систем, организм отвечает на нарушения кислотно-щелочного равновесия активными механизмами. С одной стороны, он стремится к прямо противоположной регуляторной коррекции первичного нарушения, приспосабливая к изменившимся потребностям либо выделение почками NH_4^+ и титруемой кислоты (или HCO_3^- соответственно) при нереспираторных (экстраренальных) нарушениях, либо альвеолярную вентиляцию при респираторных нарушениях. С другой стороны, при первично нереспираторных нарушениях развивается респираторная компенсация, а при первично респираторных — ренальная. Здесь речь идет о частичных компенсациях, цель которых — достижение близкого к нормальному отношения $[HCO_3^-]$ к $[CO_2]$, т. е. достижение близкого к нормальному значения pH, при этом организм мирится с сильными отклонениями концентрации HCO_3^- или P_{CO_2}.

Как респираторные, так и нереспираторные нарушения кислотно-щелочного равновесия редко протекают изолированно друг от друга, потому что организм отвечает на нарушение активными **компенсаторными реакциями**. Целью таких реакций является возвращение pH к его нормальному значению. Согласно уравнению Гендерсона — Гассельбаха (см. уравнение 77.6) это означает значительную нормализацию *соотношения* $[HCO_3^-]/[CO_2]$, которое в норме в артериальной крови лежит в пределах 20 : 1 (рис. 83.1).

Рис. 83.1. Ацидозы и алкалозы как дисбаланс между $[HCO_3^-]$ и $[CO_2]$ и их компенсация. Количество шариков на весах справа соответствует концентрации HCO_3^-, слева — концентрации CO_2. Сплошные стрелки обозначают первичные нарушения, пунктирные — их (частичную) компенсацию. В центре представлены нормальные значения. При нереспираторном нарушении кислотно-щелочного равновесия первично изменяется только $[HCO_3^-]$, при первично респираторном наряду с $[CO_2]$, вследствие работы небикарбонатных буферных систем, изменяется и текущая $[HCO_3^-]$ (вдоль равновесной линии CO_2 на диаграмме $\log P_{CO_2}$/pH, см. рис. 81.1). Целью компенсаторных реакций является восстановление баланса путем нормализации соотношения $[HCO_3^-]/[CO_2]$. Однако всегда остается некоторое остаточное отклонение pH

83.1. ПРОТИВОРЕГУЛЯЦИЯ И КОМПЕНСАЦИЯ ПРИ НЕРЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЯХ

При внепочечном нереспираторном **ацидозе** в крови снижена концентрация как HCO_3, так и небикарбонатных буферов (субтракционный или аддитивный ацидоз), **почки** выполняют задачу противоположной регуляции: усиленно секретировать и выделять ионы H^+, т.е. *восполнять запасы буферных оснований*. При этом значение pH мочи падает до минимума, равного 4,5 (повышенная секреция H^+), и титруемая кислотность достигает своего максимума. Еще более важным является повышение **активности глутаминазы** в проксимальных канальцах в течение 1—2 дней, так что значительно возрастает связанное с канальцевой секрецией выделение почками ионов H^+ в форме NH_4^+ (см. рис. 79.1, внизу). Эта противорегуляция, конечно, невозможна, когда ацидоз обусловлен дисфункцией самих почек (ацидоз в результате нарушения проксимальной или дистальной канальцевой секреции ионов H^+). В этих случаях нарушение функции почек порождает ацидоз. При дефектах в проксимальных отделах канальцев развивается бикарбонатурия, при дефектах в дистальных отделах нефрона страдает преимущественно выделение ионов H^+ (титруемая кислотность и выделение NH_4^+), так как в собирательных трубках моча более не может закисляться в достаточной мере.

Дополнительно легкие участвуют в ограничении отклонений pH (**респираторная**, или **легочная**, **компенсация**). А именно, дыхательный центр отвечает на сниженное значение pH усилением альвеолярной вентиляции, что приводит к снижению артериального P_{CO_2}. Хотя в результате этого еще больше снижается текущая концентрация HCO_3 вдоль равновесной линии CO_2 (см. рис. 82.1), тем самым предотвращается слишком сильное понижение pH (см. рис. 83.1).

При нереспираторном **алкалозе** происходит прямо наоборот: почки в ходе противорегуляции выделяют HCO_3^-: до тех пор, пока значение pH остается слишком высоким, дыхание замедляется (альвеолярная гиповентиляция), P_{CO_2} возрастает вместе с текущей концентрацией HCO_3^-, и тем самым ограничивается отклонение pH (респираторная компенсация, см. рис. 82.1, 83.1).

83.2. ПРОТИВОРЕГУЛЯЦИЯ И КОМПЕНСАЦИЯ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЯХ

При первично респираторном ацидозе, при котором повышено P_{CO_2} (и текущая, но не стандартизированная концентрация HCO_3^-), стимулируется **дыхание** и усиленная альвеолярная вентиляция противодействует первичному нарушению pH. Если эта противорегуляторная адаптация невозможна, например, при нарушениях проходимости дыхательных путей или функции легких, то почки начинают усиленно выделять ионы H^+ и NH_4^+, тем самым способствуя нормализации значения pH (**ренальная компенсация**).

При респираторном алкалозе все наоборот: в ходе противорегуляции уменьшается альвеолярная вентиляция (ограниченно, иначе возникает опасность гипоксии), а почки компенсируют повышение pH выделением HCO_3^- (см. рис. 82.1, 83.1).

83.3. ОКОНЧАТЕЛЬНАЯ НОРМАЛИЗАЦИЯ

Обратите внимание на то, что обусловленное первично нереспираторными нарушениями изменение концентрации HCO_3^- посредством респираторных (легочных) компенсаторных механизмов становится еще больше. Также и респираторные нарушения компенсируются благодаря тому, что изменяется изначально нормальная стандартизированная $[HCO_3^-]$ (см. рис. 82.1). Таким образом, механизмы компенсации нацелены на **поддержание постоянства pH**, а не нормальных концентраций HCO_3^- и CO_2. Окончательная нормализация происходит только тогда, когда P_{CO_2} и $[HCO_3]$ также достигают своих нормальных значений.

Резюме

На нарушение кислотно-щелочного равновесия организм отвечает не только включением буферных систем, но и определенными активными механизмами, целью которых являются компенсаторные достижения соотношений $[HCO_3^-]$ к $[CO_2]$, что ведет к нормализации pH.

Вопросы для повторения

1. Объясните механизм противорегуляции и компенсации при нереспираторных нарушениях.
2. Дайте характеристику механизму противорегуляции и компенсации при респираторных нарушениях.
3. Как происходит механизм окончательной нормализации?



КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ РАВНОВЕСИЕ ВСЕГО ОРГАНИЗМА

С помощью диагностики на основании анализов крови можно делать лишь ограниченные количественные выводы о месте и масштабах нарушения кислотно-щелочного равновесия в организме, так как процессы обмена между кровью и тканями оказывают влияние на показатели, характеризующие кислотно-щелочное равновесие.

Строго говоря, при первичных респираторных или нереспираторных нарушениях описанные изменения будут наблюдаться в крови только в том случае, если подвергнуть кровь этим нарушениям in vitro. Если же, напротив, нарушения наступают in vivo, то развиваются **процессы обмена** между кровью и другими жидкими средами (интерстициальной, внутриклеточной), которые, главным образом, изменяют концентрацию HCO_3 плазмы.

При респираторном ацидозе во всех жидкостях организма повышено P_{CO_2}, однако повышение концентрации HCO_3^- выражено в разной степени в зависимости от емкости небикарбонатных буферов (β_{NB}) отдельных компартментов (см. уравнение 78.2). Так как значение β_{NB} в интерстициальной жидкости особенно низко, то увеличение концентрации бикарбоната там незначительно и часть образовавшегося в крови HCO_3^- покидает кровь и переходит в интерстициальную жидкость. Поэтому при анализе пробы крови появляется кажущееся отрицательное значение BE (снижение концентрации HCO_3^- как при нереспираторном ацидозе).

При нереспираторных изменениях буферные основания и вместе с ними BE в отдельных компартментах изменяются различным образом, так что по измеренному в крови значению BE непросто судить о его значении для всего организма. В качестве практического правила для определения потребности организма в основаниях при нереспираторном ацидозе, когда в крови установлен дефицит оснований (BE отрицательно), служит следующая формула:

$$\text{Потребность в основаниях (ммоль)} = \text{BE (ммоль} \cdot \text{л}^{-1}) \times \times 0{,}3 \cdot \text{масса тела (кг)}.$$

Однако подобные чисто эмпирические формулы необходимо использовать с осторожностью, так как их результаты на практике могут привести к ятрогенной гиперкомпенсации. В целом, большое значение анализов крови лежит в том, что они позволяют распознать нарушения кислотно-щелочного равновесия, служат критериями дифференциальной диагностики и позволяют следить за успехом терапии.

Резюме

1. О состоянии кислотно-щелочного равновесия всей жидкости организма можно сделать вывод на основании анализов крови, однако это лишь косвенные данные.

2. При респираторном ацидозе во всех жидкостях организма повышено P_{CO_2}, а повышение концентрации HCO_3^- выражено в разной степени в зависимости от емкости небикарбонатных буферов отдельных компартментов.

3. При нереспираторных изменениях буферные основания в отдельных компартаментах изменяются различным образом. По измеренному в крови значению BE нельзя судить о значении BE всего организма.

Вопросы для повторения

1. Почему при первичных респираторных или нереспираторных нарушениях in vivo невозможно сделать вывод о состоянии кислотно-щелочного равновесия в организме?

2. Что происходит при нарушениях in vivo?

3. Какая формула служит в качестве практического правила для определения потребности организма в основаниях при нереспираторном ацидозе?



KARLHEINZ VOIGT

Раздел XII

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА



ОБЩАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ГОРМОНЫ КАК СИГНАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Эндокринная система наряду с нервной и иммунной системами формирует физиологические механизмы, которые обеспечивают связь между клетками и органами. Функция эндокринной системы множественна. Она состоит в **управлении долговременными процессами**, такими как размножение и рост, гомеостаз жизненно важных систем, например, содержание воды и электролитов, энергетический обмен веществ. Эндокринная система должна адекватно реагировать на изменения внешней и внутренней среды, поэтому ее регулирующие функции должны меняться в зависимости от потребностей организма. Примером может служить гормональный ответ на острые перегрузки, которые происходят в повседневной жизни и обозначаются как стресс.

Нарушения в самой гормональной системе при отсутствии или перепроизводстве гормонов могут привести к тяжелым заболеваниям, самое известное из которых — сахарный диабет. С другой стороны, при многих заболеваниях интактная эндокринная система управляет адекватными реакциями организма на нарушения. Более того, в настоящее время гормоны и антигормоны применяются при многих, в том числе и неэндокринных, заболеваниях в качестве важных лекарственных средств. Таким образом, знание физиологии эндокринной системы имеет большое значение для многих областей клинической медицины.

Гормоны — это химические сигнальные вещества и, следовательно, передатчики сообщений. Они образуются в клетках эндокринных желез **(биосинтез)** и выделяются в кровяное русло **(секреция)**, чтобы попасть к месту своего действия **(транспорт)**. Полученные современной наукой знания требуют существенного расширения этого «классического» определения, что будет видно из последующего описания различных сигнальных веществ. (Употребляемые сокращения названий гормонов и их синонимов представлены в табл. 85.1.)

Таблица 85.1

Сокращения названий гормонов и их синонимы

Сокращение		Название	Синоним
Оригинал	Русский аналог*		
ACTH	АКТГ	Адренокортикотропный гормон	Кортикотропин
ADH	АДГ	Антидиуретический гормон	Адиуретин, AVP (аргинин-вазопрессин)
ANF	ПНГ	Предсердный натрийуретический гормон	Атриопептид, ПНП (предсердный натрийуретический пептид)
ANP	АНП	Предсердный натрийуретический пептид	Атриопептид, ПНП (предсердный натрийуретический пептид)
AVP	Нет сокращения	Аргинин-вазопрессин	Антидиуретический гормон, АДГ
CCK	ХЦК	Холецистокинин	Панкреозимин
CGRP	CGRP (в русск. литературе употребляется)	Кальцитонин-генассоциированный пептид	—
CLIP	CLIP (в русск. литературе употребляется)	АКТГ-подобный пептид промежуточной доли	—
CRH	КРГ	Кортикотропин-рилизинг-гормон	Кортиколиберин
DA	ДА	Дофамин	Пролактостатин, ПИГ (пролактин-ингибирующий гормон)
DHEA	ДГЭА	Дегидроэпиандростерон	—
DHT	ДГТ	5α-дигидротестостерон	—
FSH	ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон	Фоллитропин
GH	СТГ	Соматотропный гормон	СТГ, гормон роста, ГР, соматотропин
GHRH	СТГ-РГ	СТГ-рилизинг-гормон	Рилизинг-гормон гормона роста; соматолиберин

Окончание табл. 85.1

Сокращение		Название	Синоним
Оригинал	Русский аналог*		
GIP	ГИП	Глюкозависимый инсулиносвобождающий пептид (раньше — гастроингибирующий пептид)	–
GLP 1	ГПП-1	Глюкогоноподобный пептид типа 1	
GnRH	ГнРГ	Гонадотропин-рилизинг-гормон	Гонадолиберин, ЛГ-РГ
GRH	РРГ	СТГ-рилизинг-гормон	Соматолиберин, РГ-ГР (рилизинг-гормон гормона роста)
GRP	Нет сокращения	Гастрин-рилизинг пептид	Бомбезин
HCG	ХГч	Человеский хорионический гонадотропин	–
HCS	чХСМ чПЛ	Хорионический лактосоматотропный гормон	Человеческий плацентарный лактоген, плацентарный соматомаммотропин, плацентарный лактоген
HGH	ГРч	Человеческий гормон роста	ГР (гормон роста), СТГ, соматотропин
HPL	чПЛ	Человеческий плацентарный лактоген	чПЛ
IGF	ИФР	Инсулиноподобные факторы роста	Соматомедины
IL 1	ИЛ-1	Интерлейкин-1	–
LG	ЛГ	Лютеинизирующий гормон	Лютеотропин
MC	Нет сокращения	Меланокортин	–
MSH	МСГ	Меланоцитостимулирующий гормон	Меланотропин
NA	НА	Норадреналин	Норэпинефрин
NPY	NPY НПУ	Нейропептид Y (Y-тирозин)	–
PACAP	PACAP (в рус. литературе употребляется)	Гипофизарный аденилатциклазу-активирующий пептид	–
PIH	ПИГ	Пролактинингибирующий гормон	Пролактостатин
POMC	ПОМК	Проопиомеланокортин	–
PRG	Пр	Прогестерон	–
PRL	ПРЛ	Пролактин	
PTH	ПТГ	Паратиреоидный гормон	Паратгормон, паратирин
SIH	СИГ	Соматотропинингибирующий гормон	Соматостатин, СС (соматотропин-ингибирующий гормон), СРИГ
SRIH	СРИГ	Соматотропный рилизинг-ингибирующий гормон	Соматостатин, СИГ
STG	СТГ	Соматотропный гормон	Соматотропин, ГР, гормон роста
T_3	T_3	Трийодтиронин	–
rT_3	rT_3	Реверсный T_3	–
T_4	T_4	Тетрайодтиронин	Тироксин
TNF	ФНО	Фактор некроза опухолей	–
TRH	ТРГ	Тиротропин-рилизинг-гормон	Тиролиберин
TSH	ТТГ	Тиротропный гормон	Тиротропин, тиростимулирующий гормон
VIP	ВИП	Вазоактивный интестинальный пептид	–

* Обозначения, приведенные в данной графе, введены редактором.

Клетки, продуцирующие гормоны, могут либо образовывать **эндокринную железу**, либо распределяться поодиночке в различных органах. В последнем случае говорят о **диффузной эндокринной системе**. «Классическими» гормональными железами являются аденогипофиз, щитовидная железа, паращитовидная (или околощитовидная) железа, кора надпочечников, эндокринная часть поджелудочной железы, а также половые железы: яичник и яичко. Продукты этих эндокринных желез обозначаются как **гландулярные гормоны**. К ним относятся все стероидные гормоны, гормоны щитовидной железы, а также многие пептидные гормоны.

Агландулярные гормоны, за исключением стероидоподобного кальцитриола, являются пептидами. Поскольку их синтез в основном происходит не в эндокринных органах (рис. 85.1), способы их действия и регуляция описаны в соответствующих главах настоящего издания и будут здесь только перечислены. Самым большим производителем гормонов в теле является **желудочно-кишечный тракт** со своими диффузно расположенными эндокринными клетками. Наряду с известными с давних времен гастроинтестинальными гормонами, такими как гастрин, холецистокинин и секретин, там синтезируются также вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), мотилин, соматостатин, нейропептид Y, тахикинин, энкефалин и другие пептиды. Предсердия **сердца** также продуцируют пептидный гормон, предсердный натрийуретический гормон (ПНГ), который выполняет важные функции в поддержании постоянства концентрации натрия во внеклеточном пространстве. В **почке** образуются эритропоэтин, необходимый для кроветворения, и из метаболита витамина D кальцидиола – стероид кальцитриол. Наконец, **печень** также участвует в выработке гормонов: производит молекулу предшественника гормона ангиотензина II ангиотензиноген и два важных для действия гормона роста (СТГ) соматомедина (инсулиноподобные факторы роста ИФР-1 и ИФР-2). **Эпителий бронхов** и **кожа** также являются потенциальными продуцентами большого числа пептидных гормонов.

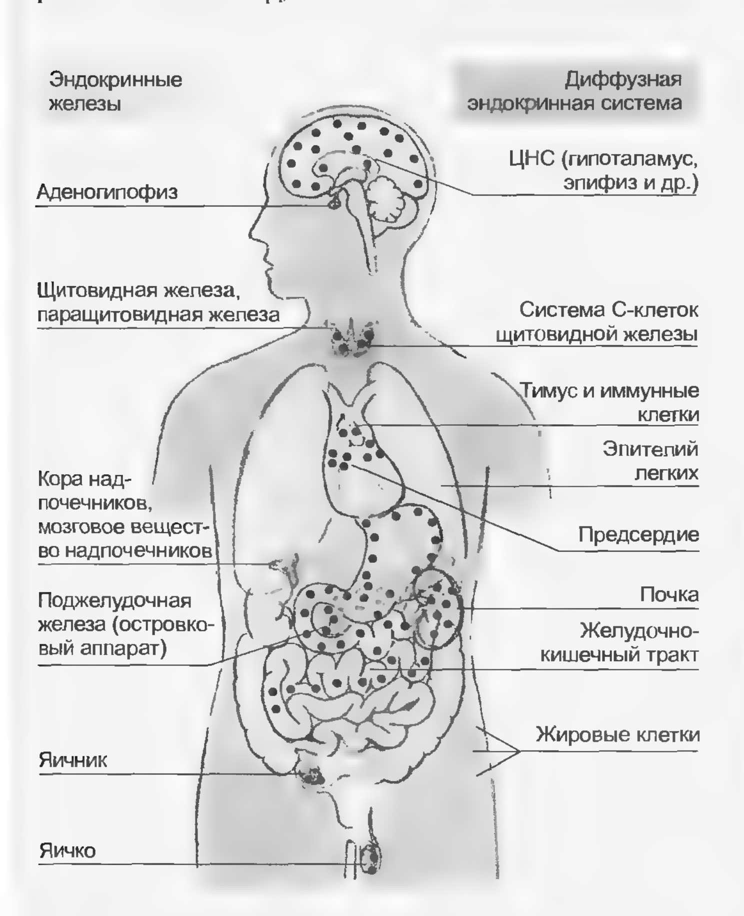


Рис. 85.1. **«Классические» эндокринные железы** (голубовато-зеленые) и некоторые органы **диффузной эндокринной системы** (фиолетовые точки). Эндокринные клетки диффузной системы находятся во многих неэндокринных тканях, а также в эндокринных железах в дополнение к собственным клеткам железы (например, С-клетки щитовидной железы, которые синтезируют кальцитонин)

Важным источником гормонов являются нейроны центральной и вегетативной нервных систем. Наиболее известные из них – нейросекреторные гормоны **гипоталамуса** рассмотрены далее, продукты мозгового вещества **надпочечников** (адреналин, норадреналин и нейропептиды) и других участков вегетативной нервной системы будут обсуждаться далее.

В иммунной системе вырабатывается также ряд веществ, которые согласно классическому определению могут считаться гормонами. Так например, в тимусе синтезируется важный для дифференцировки лимфоцитов тимозин, а сигнальные вещества, отвечающие за иммунитет клеток, – цитокины – принимают непосредственное участие в регуляции эндокринной системы.

В табл. 85.2 представлены сигнальные вещества, которые в настоящее время можно отнести к эндокринной системе. Правда, деление сигнальных ве-

Таблица 85.2

Наиболее важные гормоны, или нейропептиды, и места их синтеза

Органы/ткани	Гормоны/нейропептиды
Классические эндокринные железы	
Аденогипофиз	ЛГ, ФСГ, АКТГ, ТТГ, СТГ, пролактин
Щитовидная железа	Тироксин (T_4), трийодтиронин (T_3)
Паращитовидная железа	Паратиреоидный гормон
Островки Лангерганса (поджелудочная железа)	Инсулин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид
Кора надпочечников	Минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены
Мозговое вещество надпочечников	Адреналин, норадреналин, энкефалины
Яичник	Эстрогены, гестагены, ингибин, релаксин, активин, фоллистатин

Окончание табл. 85.2

Органы/ткани	Гормоны/нейропептиды
Яичко	Андрогены, ингибин
Плацента	Человеческий хорионический гонадотропин, человеческий плацентарный лактоген, прогестерон, эстроген
Гормонопродуцирующие ткани и рассеянные эндокринные клетки	
Шишковидная железа	Мелатонин
Гипоталамус	а) рилизинг- и ингибирующие гормоны (ГнРГ, СТГ-РГ, КРГ, ТРГ, соматостатин) б) вазопрессин/антидиуретический гормон (АДГ), окситоцин (выделяются в нейрогипофизе)
Другие области ЦНС	Все нейропептиды (см. табл. 89.1)
С-клетки щитовидной железы	Кальцитонин
Эпителий легких	Почти все нейропептиды (см. табл. 89.1)
Предсердия	Предсердный натрийуретический гормон (ПНГ)
Печень	Ангиотензиноген*, ИФР-1, ИФР-2 (соматомедины)
Желудочно-кишечный тракт	Гастрин, холецистокинин, секретин, ГИП, ВИП, мотилин, соматостатин, энкефалины, тахикинин, грелин
Почки	Ренин**, эритропоэтин, кальцитриол
Жировые клетки	Лептин
Иммунная система	Гормоны вилочковой железы, цитокины
Тканевые гормоны, или медиаторы	Эйкозаноиды, гистамин, серотонин, брадикинин

Нейропептиды могут синтезироваться во многих тканях. * — отмечены предшественники, ** — системы, активирующие гормоны (сокращения см. в табл. 85.1).

ществ по их главному месту синтеза является только попыткой их систематизации. Так, почти все представленные в таблице пептидные гормоны могут быть синтезированы не только в соответствующих периферических тканях, но и в ЦНС, вегетативной нервной системе и иммунными клетками. Аналогично, такие органы, как яичко, надпочечники, железистые клетки желудочно-кишечного тракта и нервные клетки вегетативной нервной системы могут синтезировать также те пептиды, которые сначала были обнаружены в нервной системе, и потому были названы нейропептидами.

85.1. ПЕРЕДАЧА СИГНАЛОВ ГОРМОНАМИ: ЭНДОКРИННАЯ, НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ, ПАРАКРИННАЯ И АУТОКРИННАЯ

В основе передачи сигналов соответствующими веществами эндокринной системы, ЦНС, автономной нервной, а также иммунной систем лежат три различных принципа.

При эндокринной передаче сигнальные вещества через кровь достигают отдаленных от них клеток-мишеней (органов). Согласно этому принципу действуют следующие сигнальные вещества:

«классические» гормоны эндокринных желез;

продукты секреции диффузно расположенных эндокринных клеток в неэндокринных органах;

продукты нейросекреторной деятельности ЦНС и автономной нервной системы;

цитокины иммунной системы.

Кроме того, сигнальные вещества из названных систем могут синтезироваться также в других органах и тканях тела и с помощью диффузии оказывать паракринные эффекты на соседние клетки.

Наконец, сигнальные вещества, вырабатываемые клеткой, могут аутокринным путем действовать на саму эту клетку.

На рис. 85.2 представлены принципы химической передачи сигналов для трех коммуникативных систем. Терминология сигнальных веществ привязана к той системе, в которой они в основном производятся. В тек-

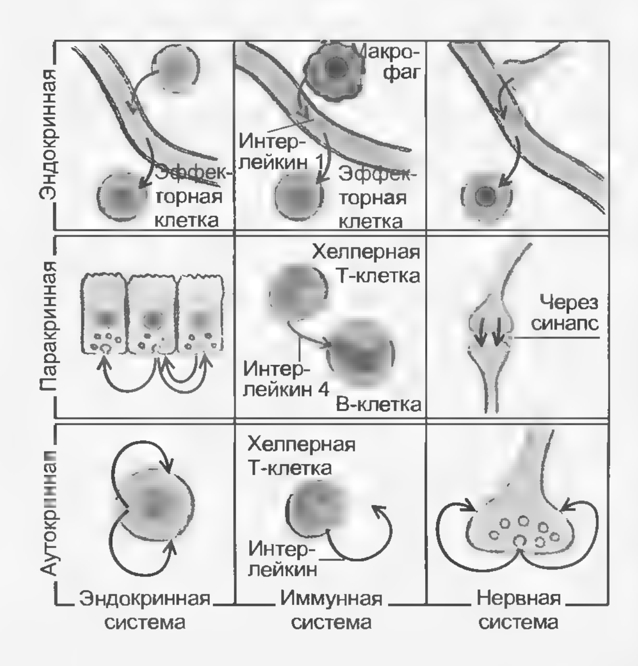


Рис. 85.2. Формы химической передачи сигнала. В нервной, иммунной и эндокринной системах существуют эндокринные, паракринные или аутокринные механизмы передачи сигнала. Все эти механизмы присутствуют в каждой из трех систем. Химические сигналы, осуществляющие передачу, в эндокринной системе называются гормонами, в нервной системе — нейротрансмиттерами и нетипичными трансмиттерами, а в иммунной системе — цитокинами

сте, представленном выше, уже упоминалось о том, что многие сигнальные пептиды синтезируются в разных местах. В эндокринной системе сигнальные вещества называются **гормонами**, в нервной системе — **нейротрансмиттерами** и нетипичными трансмиттерами (NO, CO, нейростероиды, факторы роста), в иммунной системе — **цитокинами**.

Известно, что эндокринные клетки и клетки нервной системы могут вырабатывать также цитокины и что в особых случаях иммунные клетки наряду с цитокинами могут синтезировать гормоны и нейропептиды.

Во всех относящихся к эндокринной системе железах доказано существование паракринного пути проведения сигнала, который особенно важен при регуляции функций желудочно-кишечного тракта. Химическая передача сигнала в *синапсах* нервной системы также осуществляется паракринным путем. В этом случае нейротрансмиттеры или нейромодуляторы действуют *направленно*, от пресинаптических окончаний к специфическим для них рецепторам на постсинаптической мембране. Кроме того, известно *парасинаптическое проведение сигнала*, осуществляемое путем диффузии нейропептидов к нейронам синаптического окружения. В *иммунной системе* паракринная передача сигнала является важным принципом функционирования. В ней цитокины управляют дифференцировкой при развитии иммунных клеток. Химические вещества-посредники, которые обозначаются как *медиаторы* или *тканевые гормоны*, такие как простагландины, серотонин, гистамин и другие гормоны, также оказывают свое действие паракринным путем, например при возникновении воспаления.

Специфичность паракринной передачи сигнала зависит от типа достигаемых рецепторов, находящихся по соседству с клеткой; в нервной системе специфичность выше благодаря топографической синаптической организации.

Регулирующее действие сигнального вещества на клетки, в которых оно непосредственно синтезируется, обозначается как **аутокринная передача сигнала**. Так, некоторые пептиды желудочно-кишечного тракта могут влиять на свою собственную секрецию. В нервной системе к аутокринной передаче сигнала можно отнести различные регуляторные процессы на пресинаптической мембране, например, в случае адренергических ауторецепторов.

85.2. ОТ ГЕНА К ГОРМОНУ

Биосинтез всех гормонов осуществляется в результате ряда последовательных этапов синтеза. Пептидные гормоны являются прямыми продуктами экспрессии их генов. Их биосинтез происходит в соответствии с общим принципом синтеза секретируемых пептидов через препро- и прогормоны. Синтез стероидных гормонов, гормонов щитовидной железы и катехоламинов осуществляется путем модификации молекул-предшественников под действием энзимов.

По своей химической структуре гормоны подразделяются на три класса: пептидные гормоны, липиды (стероиды) и аналоги тирозина (гормоны щитовидной железы и катехоламины). Соответственно четко различаются пути их синтеза. Биосинтез гормона считается завершенным, когда появляется активный гормон. Большинство гормонов выделяется в своей активной форме; но есть гормоны, которые «активируются» лишь позже, уже в крови, в ткани или в своих клетках-мишенях. Это относится к образованию ангиотензина II из ангиотензиногена и кальцитриола из витамина D, к дейодированию тироксина (T_4) в активный трийодтиронин (T_3) и к превращению тестостерона в 5α-дигидротестостерон. Детали этапов синтеза можно прочитать в учебниках по биохимии. Однако принципы биосинтеза имеют значение для физиологического действия гормонов и понимания принципов регуляции в эндокринной системе и поэтому будут здесь коротко изложены.

В процессе биосинтеза **пептидного гормона** (рис. 85.3) вновь синтезируемая полипептидная цепь имеет на N-конце гидрофобную *сигнальную последовательность*. Продукт трансляции вместе с сигнальным пептидом называется **препрогормоном**. С помощью своих сигнальных последовательностей молекулы-предшественники всех секретируемых пептидов попадают в эндоплазматический ретикулум и затем в микровезикулах транспортируются к *комплексу Гольджи*. В эндоплазматическом ретикулуме происходит энзиматическое отщепление сигнального пептида. В результате образуется **прогормон**, который в комплексе Гольджи «упаковывается» в *секреторную гранулу*. Уже в микровезикулах и в комплексе Гольджи с помощью специфических пептидаз от более крупных прогормонов отщепляются биологически активные пептидные гормоны или нейропептиды. По мере продвижения секреторной гранулы к периферии эндокринной клетки или у нейронов — к их терминалям происходит процесс **посттрансляционной модификации**, и некоторые пептиды дополнительно изменяются, например, путем амидирования, гликозилирования или ацетилирования. Вследствие этого характерным образом меняется специфичность пептидов к рецепторам и кинетика их протеолитического расщепления.

Наличие большого числа пептидных гормонов и нейропептидов можно объяснить, учитывая три основных принципа их биосинтеза:

1) в ходе эволюции дупликации, рекомбинации и мутации произошло образование сходных генов, продукты которых можно объединить в «**семейства пептидов**» (см. табл. 86.1);

2) при переходе от первичного продукта трансляции (незрелой РНК) к иРНК различные сегменты генов могут использоваться по-разному, вследствие чего от одного гена могут появляться различные конечные продукты (**альтернативный сплайсинг**). Так, при экспрессии гена кальцитонина в С-клетках щитовидной железы синтезируется кальцитонин, а в нейронах ЦНС — нейропептид CGRP (пептид, родственный гену кальцитонина);

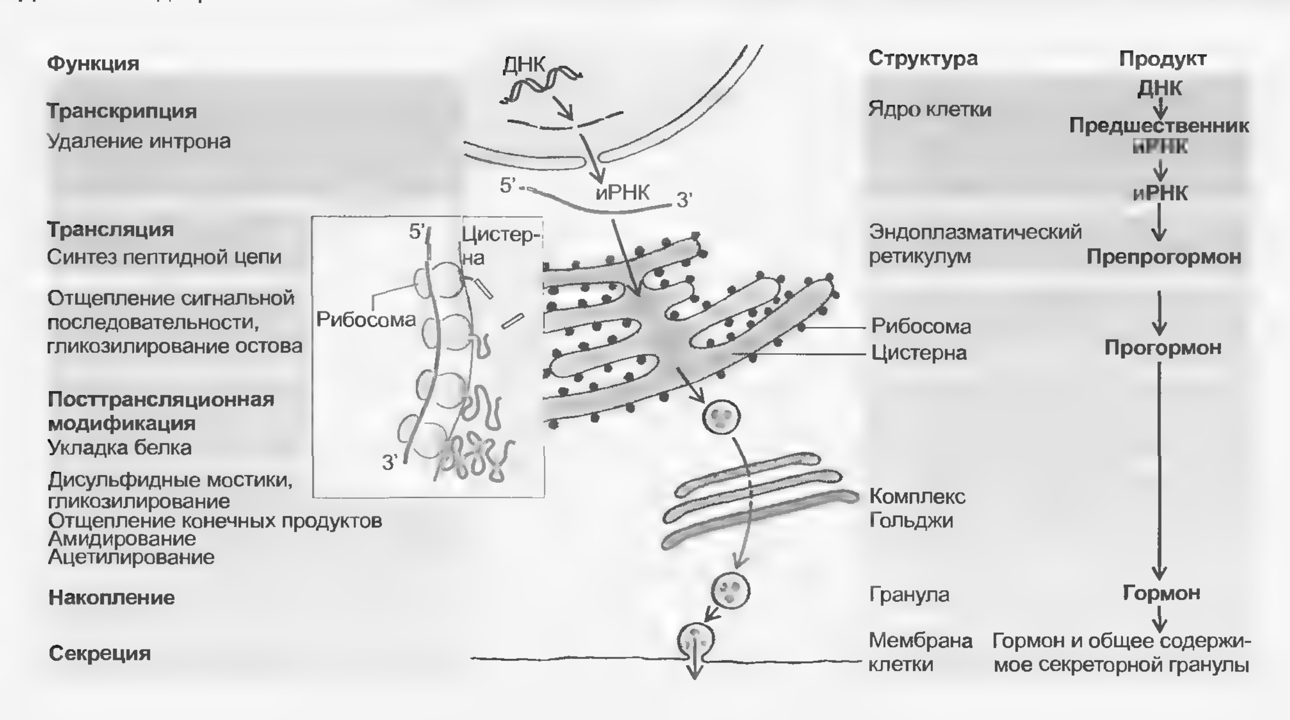


Рис. 85.3. Принципы биосинтеза пептидных гормонов. Пептидные гормоны синтезируются через препрогормон, в соответствии с общими правилами биосинтеза секретируемых пептидов. Препрогормон содержит сигнальную последовательность, которая определяет дальнейший путь синтеза в эндоплазматическом ретикулуме и комплексе Гольджи (подробнее см. текст и рис. 87.3, в котором подробно представлен биосинтез ПОМК-пептидов)

3) **посттрансляционная модификация:** в результате различных протеолитических отщеплений и дополнительных модификаций из одного пропептида после трансляции может образоваться большое число конечных продуктов. Так, АКТГ, МСГ и β-эндорфин происходят от общего пептида-предшественника ПОМК (проопиомеланокортина).

Пептидные гормоны накапливаются в *секреторных гранулах* клетки. После адекватного раздражения, выделяется путем **экзоцитоза** только небольшое, необходимое для конкретной ситуации их количество. Наряду с вызванной присутствует также базальная «постоянная» секреция. В настоящее время не известно, существуют ли в эндокринных клетках, как в некоторых нейронах, различные секреторные гранулы для базальной и стимулируемой секреции. При экзоцитозе мембрана секреторной гранулы сливается с клеточной мембраной и все содержимое гранулы выталкивается наружу. Процессы управления секрецией и биосинтезом пептидных гормонов, очевидно, связаны между собой; так, например, некоторые рилизинг-гормоны гипоталамуса оказывают влияние на транскрипцию соответствующих гормонов гипофиза.

Катехоламины мозгового вещества надпочечников и все другие вещества-нейротрансмиттеры выделяются также путем экзоцитоза из везикул. Большинство нейронов и клетки мозгового вещества надпочечников синтезируют и выделяют и нейропептиды, и «классические» нейротрансмиттеры («совместное хранение», «совместное высвобождение»). *Биосинтез протеинов* происходит *в теле* нервной клетки, а нейротрансмиттеры синтезируются из аминокислотных предшественников в результате энзиматических реакций в *терминалях* нейронов и там накапливаются в везикулах. В противоположность пептидам некоторые нейротрансмиттеры или их метаболиты после секреции могут вновь попасть в клетку через пресинаптическую мембрану и использоваться для нового синтеза (*повторное использование*).

Стероидные гормоны коры надпочечников и половых желез синтезируются принципиально другим путем. В этом случае предшественником является *холестерин*, который в результате многих энзиматических превращений в конечном итоге дает начало трем основным стероидным группам: содержащим 21 С-атом – альдостерон и кортизол коры надпочечников и прогестерон яичников: содержащим 19 С-атомов — андрогены надпочечников и яичек, а также содержащим 18 С-атомов — эстрогены яичников. *Кальцитриол* образуется из кальцидиола в почках. Это секостероид и способ его действия соответствует стероидам. Следующую важную стероидную группу составляют *экдистероиды*, которые сохраняют углеродную цепочку холестерина и у беспозвоночных являются гормонами с множественными функциями. Детали биосинтеза стероидов будут подробнее рассмотрены в соответствующих главах. Стероидные гормоны, в отличие от пептидных гормонов и катехоламинов, не накапливаются. В результате специфической стимуляции железы, продуцирующей стероиды, в ней индуцируется энзиматический синтез гормона вплоть до образования его активной формы. Затем стероидный гормон диффундирует к периферии клетки и там выбрасывается. Каким образом происходит диффузия, до сих пор неизвестно, ясно только, что не путем упаковки в секреторную гранулу.

85.3. ГОРМОНЫ В КРОВИ: ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ, ВРЕМЯ ПОЛУЖИЗНИ, МЕТАБОЛИЗМ

Судьба пептидных и стероидных гормонов после их секреции в кровяное русло существенно различается и определяется соответствующим временем полужизни. **Временем полужизни в плазме** обозначают промежуток времени, в течение которого 50 % гормона (или какого-либо фармакологического препарата) удаляется из плазмы. Этот процесс может быть следствием метаболизма, выделения и/или интернализации гормона его клеткой-мишенью. **Пептидные гормоны** в целом имеют очень *короткое время полужизни* в крови (от нескольких минут до часов), поскольку их быстро разрушают пептидазы. В результате только небольшая часть выделенного гормона достигает органы-мишени. Таким образом, концентрация пептидного гормона в плазме может служить отражением секреторной деятельности соответствующих клеток только в течение ограниченного периода времени после выделения гормона.

Стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы связаны в крови с более крупными, в основном специфическими для каждого гормона *транспортными белками* (например, секстероид, связывающий глобулин, ССГ (SHBG)), которые защищают их от быстрого расщепления и скорого выделения. Поскольку только свободный, несвязанный гормон биологически активен, существует равновесие между связанной и свободной формами, связанный с белком гормон можно считать *циркулирующей запасной формой гормона*. Соответственно время полужизни таких гормонов составляет от нескольких часов до нескольких дней (табл. 85.3).

Таблица 85.3

Краткая характеристика наиболее важных групп гормонов: пептидных гормонов, производных тирозина (катехоламинов и гормонов щитовидной железы) и стероидных гормонов

Показатель	Пептидные гормоны	Производные тирозина		Стероидные гормоны
		Катехоламины	Гормоны щитовидной железы	
Химическая группа	3 – 191 аминокислота	Производные тирозина, ОН в *орто*-положении	Производные тирозина, три- и тетрайодтиронины	Стераны с 18 – 27 С-атомами
Растворимость в воде	Гидрофильны	Гидрофильны	Гидрофобны	Гидрофобны
Места синтеза	ЦНС, автономная НС, гипофиз, желудочно-кишечный тракт и др.	ЦНС, автономная НС	Щитовидная железа	Кора надпочечников, яичник, яичко, плацента
Биосинтез	Биосинтез пептидов	Ферментативно, из предшественников	Ферментативно, из предшественников	Ферментативно, из предшественников
Секреция	Экзоцитоз из секреторных гранул	Экзоцитоз из секреторных гранул	Диффузия	Диффузия
Транспорт	В основном в свободном виде	В основном в свободном виде	Связаны с белками плазмы и со специальными транспортными белками	Связаны с белками плазмы и со специальными транспортными белками
Гематоэнцефалический барьер	Непроницаемы (или спорно)	Непроницаемы (или спорно)	Проницаемы	Проницаемы
Время полужизни в плазме	От минут до часов	Секунды	Дни	Часы
Распад	Протеолиз в плазме и в почках	Ферментативно, МАО*, КОМП**	В печени через глюкуронирование и сульфирование	В печени через глюкуронирование и сульфирование
Рецепторы	Мембрана клетки	Мембрана клетки	Ядро клетки	Ядро клетки, цитозоль
Действие	Активация системы вторичных мессенджеров	Активация системы вторичных мессенджеров	Контроль транскрипции и стабильности иРНК	Контроль транскрипции и стабильности иРНК
Длительность действия	От минут до часов	От секунд до минут	Дни	От часов до дней

* МАО – моноаминоксидаза.
** КОМТ – катехоламиноксиметилтрансфераза.

Гормоны **инактивируются** путем расщепления и выделяются. Инактивация **пептидных гормонов** происходит с помощью: пептидаз — прежде всего в почке и в плазме; ферментов клетки-мишени — после связывания гормона со своим рецептором; интернализации гормонрецепторного комплекса (прежде всего инсулин) и при помощи расщепления дисульфидных мостиков (например, АДГ, инсулин). **Гликопротеиновые гормоны** метаболизируются заметно медленнее. Так например, время полужизни ХГч составляет около 4 ч. **Стероидные гормоны** инактивируются главным образом в печени путем восстановления и взаимодействия с серной и глюкуроновой кислотами, что приводит к уменьшению их гидрофобности и подготавливает к выделению через почки и желчь. Расщепление **гормонов щитовидной железы** происходит также преимущественно в печени. Оно осуществляется путем дейодирования и включает этапы образования эфиров с серной и глюкуроновой кислотами.

Определение **концентрации гормонов в крови** имеет большое значение для диагностики в клинике. Эти концентрации незначительны и составляют для стероидов и гормонов щитовидной железы от 10^{-6} до 10^{-11} моль/л, для пептидных и гликопротеиновых гормонов — от 10^{-9} до 10^{-12} моль/л. Необходимо, однако, отметить, что для большинства гормонов не существует стабильного базального уровня их концентрации, как это характерно, например, для ионов и жидкостей. Поэтому принято говорить о секреторной динамике. Последняя представлена медленными (например, менструальный цикл) и более быстрыми (например, импульсная секреция) эндогенными ритмами выделения гормонов, а также своевременной гормональной реакцией на нагрузку. Таким образом, концентрация отдельно взятого гормона в плазме только тогда становится значимой, когда известны также соотношение между свободным и связанным гормоном (для стероидов и гормонов щитовидной железы) и условия, при которых происходит ее уменьшение (например, время суток и т. п.). Поэтому в клинике часто проводят функциональные тесты с многократными заборами крови.

85.4. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

Для оказания гормонального влияния сигнальные вещества должны добраться до своей клетки-мишени и быть ею «опознанными». «Узнавание» происходит у всех гормонов с помощью высокомолекулярных рецепторов. Только после связывания с этими рецепторами в клетке индуцируются гормональные влияния. На этапе связывания с рецептором, так же как и при биосинтезе и транспорте, два больших класса гормонов используют различные механизмы, которые называются соответственно «пептидорецепторный тип» (подходит и для нейротрансмиттеров) и «стероидорецепторный тип» (подходит также для T_3, T_4 и кальцитриола). Рецепторы пептидных гормонов находятся в клеточной мембране и после присоединения гормона к их внеклеточным доменам индуцируют внутриклеточную систему посредников (вторичных мессенджеров), которые вызывают гормональное действие. В отличие от этого стероидные рецепторы после активации их стероидными гормонами связываются со специфическими последовательностями ДНК и таким образом напрямую оказывают влияние на транскрипцию.

Рецепторы характеризуются двумя свойствами: они *распознают* трехмерную структуру активного вещества (в данном случае гормона) и *присоединяют* ее обратимо и нековалентно. Эти процессы осуществляются при взаимодействии специфических доменов рецепторов с соответствующими эпитопами **лигандов** («лигандами» обозначаются все специфически связывающиеся с рецепторами вещества).

Постоянно находящиеся в клеточной мембране рецепторы присоединяют **гликопротеиновые и пептидные гормоны**, катехоламины и другие нейротрансмиттеры, а также факторы роста. Присоединение лигандов к этим рецепторам индуцирует активацию характерного для этих рецепторов каскада посредников (метаботропные рецепторы, вторичные мессенджеры). Для рецепторов многих пептидных гормонов и трансмиттеров известны типы «их» вторичных мессенджеров, список которых благодаря новым результатам исследований постоянно расширяется. Некоторые нейротрансмиттеры присоединяются к рецепторам, образующим ионные каналы (ионотропные рецепторы), открывание или закрывание которых активируется лигандами.

Совсем другой принцип действия у **стероидных гормонов и гормонов щитовидной железы**. После прохождения гормона через клеточную стенку и связывания с **ядерным или цитоплазматическим рецептором** этот активированный гормон-рецепторный комплекс *связывается со специфическими последовательностями ДНК* и тем самым оказывает влияние на транскрипцию. Благодаря трансляции индуцированной таким образом иРНК синтезируются специфические белки, которые затем оказывают собственное гормональное действие (см. рис. 88.8 и 88.9).

Недавно появились указания на существование постоянно присутствующих в мембране стероидных рецепторов, которые, с одной стороны, опосредуют вход гормонов в клетку, а с другой — могут вызывать также собственные гормональные влияния (негеномные стероидные эффекты).

Регуляция рецепторов: «активность» рецепторов определяется тонко регулируемой динамикой, а также числом рецепторов (*плотностью рецепторов*) в одной клетке и степенью их сродства (*рецепторной аффинностью*). Основной принцип регуляции состоит в уменьшении активации рецепторов после продолжительного воздействия лигандов. У некоторых рецепторов пептидных гормонов и трансмиттеров после присоединения лиганда происходит инактивация гормонального рецепторного комплекса путем транспортировки в

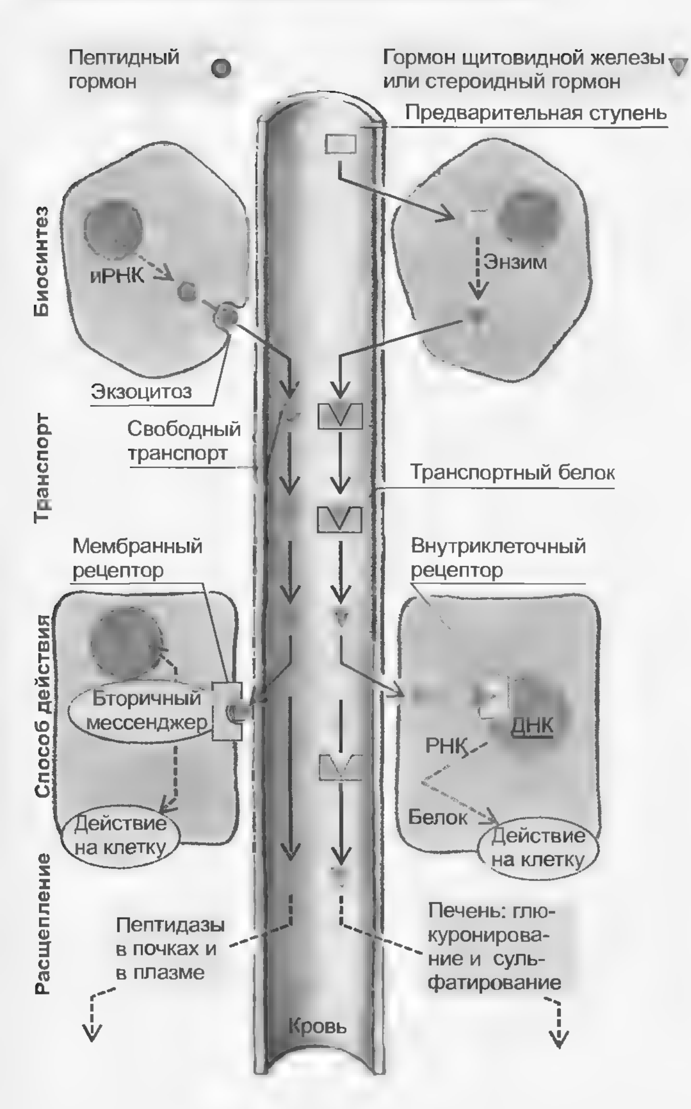


Рис. 85.4. Биосинтез, транспорт и механизм действия белково-пептидных гормонов, а также гормонов щитовидной железы и стероидных гормонов. Принципиальные различия двух гормональных групп главным образом основываются на степени их гидрофильности (см. текст и табл. 85.3)

клетку (интернализация) (например, рецептор инсулина и β-адренорецептор).

У большинства гормонов существует множество биологических функций и, кроме того, различные гормоны могут вызывать сходные или точно такие же эффекты. Поэтому подразделение гормонов на группы по действующему специфическому типу рецептора было бы очень полезным. До настоящего времени подобная классификация успешно применялась для различных стероидных гормонов (например, рецепторов минералокортикоидов и глюкокортикоидов). У пептидных гормонов, вероятно, для каждого пептида существует много различных типов рецепторов, подобно тому, что было известно до сих пор для веществ-трансмиттеров. Так, для АДГ (вазопрессин) известны V_1- и V_2-рецепторы, через которые в зависимости от обстоятельств могут опосредоваться различные биологические эффекты этого гормона (см. рис. 86.6). Отсюда также и оба названия этого гормона: антидиуретический гормон (V_2-рецепторы в почке) и вазопрессин (V_1-рецепторы мышц сосудов). На рис. 85.4 кратко представлены существенные особенности классов гормонов.

85.5. РЕГУЛЯЦИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ

Гормональное действие должно регулироваться точно и в соответствии с необходимыми в данный момент срочными требованиями организма. Это касается всех уровней, а именно синтеза: гормонов, секреции, рецепторов, действия, транспорта и метаболизма гормонов. При этом наиболее частым способом регуляции является отрицательная обратная связь. «Базальная» гормональная секреция большинства эндокринных систем подчиняется специфическим эндогенным ритмам: она меняется в течение многих лет (возрастные изменения), нескольких недель (менструальный цикл), одного дня (циркадный или суточный ритм, например, кортизол) или более коротких промежутков времени (ультрадианный ритм и импульсная секреция, например, ГРГ).

85.5.1. Гормоны управляют собственной секрецией: отрицательная и положительная обратная связь

При регуляции по типу обратной связи, или feedback, гормон прямым или опосредованным образом влияет на свою собственную секрецию. Самый простой пример **отрицательной обратной связи** представлен на рис. 85.5,

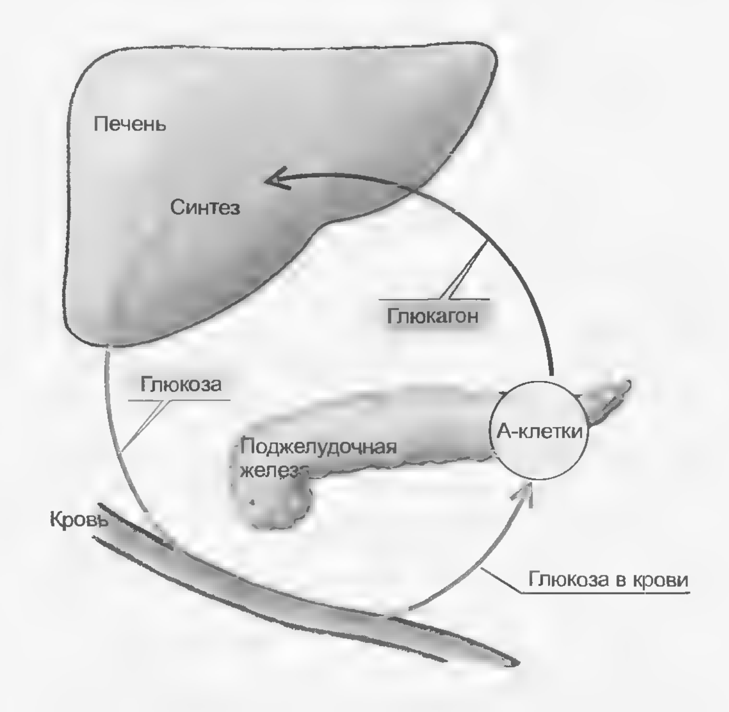


Рис. 85.5. Регуляция секреции глюкагона глюкозой. Понижение концентрации глюкозы в плазме стимулирует секрецию глюкагона, который способствует синтезу глюкозы и высвобождению ее из печени. При увеличении концентрации глюкозы в крови секреция глюкагона тормозится. Подобная регуляция является примером простой регулирующей системы с механизмом обратной связи

где показана регуляция уровня глюкозы в крови с помощью глюкагона. Уменьшение концентрации глюкозы действует непосредственно на А-клетки островков Лангерганса и вызывает секрецию глюкагона. Затем глюкагон индуцирует в печени высвобождение глюкозы из гликогена. В *нейроэндокринных системах* регуляция более сложная. При функциональном взаимодействии различных эндокринных желез говорят об одной «оси». На рис. 85.6 представлены в общих чертах отношения между осями «гипоталамус - гипофиз - периферические железы». Регулирующий периферический гормон (стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы) посредством отрицательной обратной связи вызывает уменьшение секреции соответствующего гландотропного гормона гипофиза. При этом местом его атаки могут являться непосредственно клетки гипофиза, нейросекреторные нейроны гипоталамуса и более высокие центры, такие как лимбическая система (у глюкокортикоидов и половых стероидов). Особенности каждого регулирующего круга будут обсуждаться далее.

Наряду с механизмом отрицательной обратной связи известны также некоторые примеры **положительной обратной связи**. Так, необходимое для *завершения овуляции* резкое повышение секреции гонадотропина индуцируется предварительным увеличением секреции полового гормона эстрогена. Во всех других фазах менструального цикла эта система все же подчиняется отрицательной обратной связи.

Некоторые эндокринные системы управляются не только гуморально с помощью механизма обратной связи, но и *под влиянием нервной афферентации* от периферических рецепторов, а именно, сенсоров. Так, при раздражении соска груди в больших количествах выделяются гормоны лактации пролактин и окситоцин (рис. 86.7), а управление секрецией антидиуретического гормона, ангиотензина II и предсердного натрийуретического гормона (ПНГ) происходит через осморецепторы и рецепторы давления.

85.5.2. Секреция многих гормонов происходит ритмично

Описанные выше связи служат для регуляции экстренной секреции гормонов в соответствии с существующими в данный момент потребностями организма. Наряду с подобным контролем секреции гормонов через их эффекты осуществляются также некоторые, **не поддающиеся систематизации принципы регуляции**. Сюда относятся регуляция величины пиков гормональной секреции (*амплитудная регуляция*) и количества пиков секреции за определенное время (*частотная модуляция*). На рис. 85.7 представлены соответствующие временные соотношения.

Передача информации в нервной системе происходит в течение миллисекунд. Поддающаяся же измерению длительность процессов регуляции в эндокринной системе свидетельствует о том, что она охватывает более длительные интервалы времени. Различные **эндокринные ритмы** можно характеризовать по их временному течению.

1. При частоте пиков секреции гормонов от нескольких *минут* до *часов* говорят об **эпизодической**

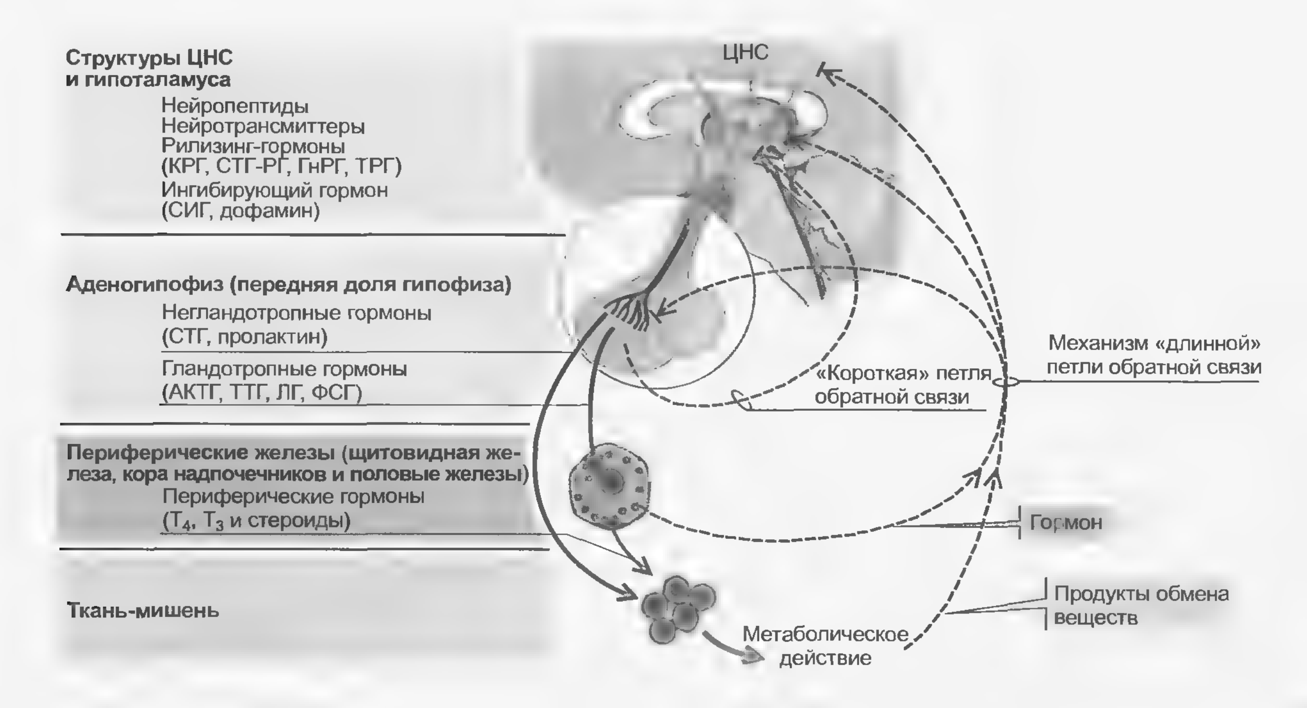


Рис. 85.6. Регуляция нейроэндокринных гормональных систем. Нейроэндокринные круги регуляции включают в себя такие области, как гипоталамус, гипофиз и периферические железы. Гормоны периферических желез с помощью механизма отрицательной обратной связи тормозят секрецию гипоталамических и гипофизарных гормонов их «гормональной оси». «Негландотропный» гипофизарный гормон СТГ регулируется продуктами своего метаболического действия (например, аминокислотами и глюкозой). (Помимо представленных механизмов отрицательной обратной связи существует специфическая регуляция эндокринных систем на всех этапах биосинтеза гормонов, их секреции, транспорта, действия и выделения.)

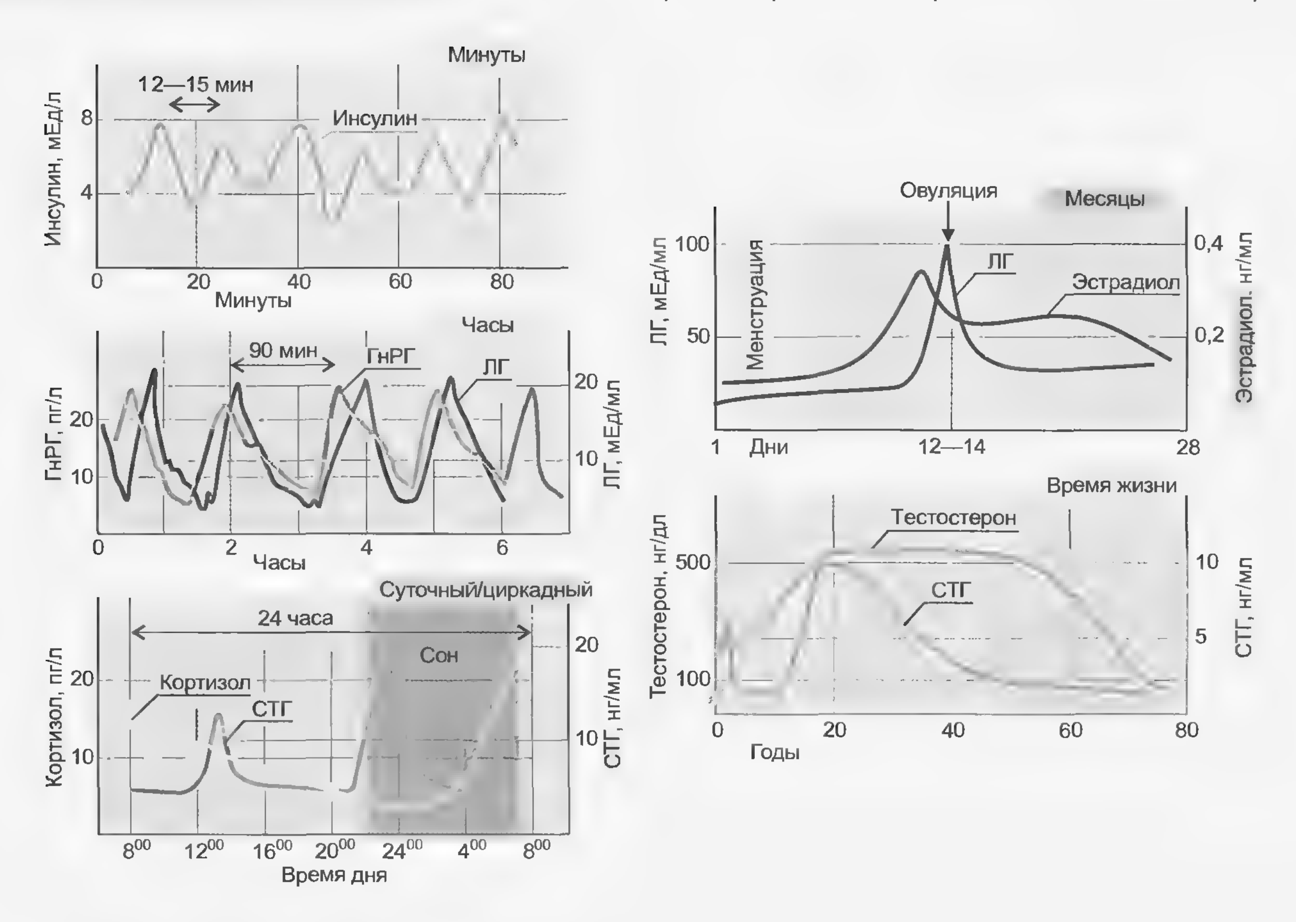


Рис. 85.7. Динамика секреции в гормональных системах. Секреция многих гормонов происходит в соответствии с характерными для них ритмами. Важным принципом гормональной регуляции этих ритмов является частотная модуляция. Периоды ритмов составляют от нескольких минут (например, инсулин) до таких длительных, как периоды жизни (например, половые стероиды). (По всем ординатам указаны концентрации гормонов в плазме.)

или, при специфическом ритме, об **импульсной секреции**. Импульсная секреция ГнРГ имеет период около 90 мин и является важным частотным сигналом для овуляционного цикла и для процессов в период полового созревания. Этот 90-минутный ритм обнаруживается также в базальной активности других физиологических систем (например, в вегетативной нервной системе) и обозначается как Basic Rest Activity Cycle (BRAC).

2. Эндогенные ритмы с 24-часовой периодичностью обозначаются как **циркадные (также суточные)**. Они наиболее выражены при секреции кортизола и мелатонина, продукта шишковидной железы (corpus pineale). Аналогичным образом, в зависимости от цикла «день--ночь» и в соответствии с определенными фазами сна, происходит управление секрецией гормона роста.

3. Следующим примером эндогенных ритмов секреции является **менструальный цикл**, который в среднем протекает примерно в течение 28 дней.

4. Некоторые гормональные системы следуют важным эндогенным ритмам, составляющим многие *месяцы* или *годы* или даже всю жизнь. Это относится, прежде всего, к нейрональным и эндокринным механизмам вступления в **половую зрелость**, **беременности** и к изменениям секреции гормонов в **старости**.

85.6. НАРУШЕНИЯ В ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ ПРИВОДЯТ К БОЛЕЗНЯМ

Клиника эндокринных нарушений представляет особенно наглядные примеры того, как нарушения нормальной функции приводят к болезням, как эти болезни можно диагностировать и, наконец, лечить. Большинство эндокринных заболеваний являются следствием либо усиленной эндокринной функции (количество гормонов патологически завышено), либо пониженной функции (количество гормонов уменьшено или они отсутствуют). Симптомы эндокринных заболеваний зависят от того, какая эндокринная система оказалась нарушенной. Причиной гипо- и гиперфункции могут быть изменения на любом из этапов гормональной физиологии.

Гипофункция — это состояние, при котором либо до эффекторных клеток доходит меньшее количество соответствующих гормонов или гормоны имеют дефекты (нарушение биосинтеза), либо гормоны оказывают на эти клетки ослабленное действие (дефект рецепторов). Различные причины, приводящие к гипофункции, приведены на рис. 85.8. Об эндокринной **гиперфункции** говорят, когда появляется патологически увеличенный гормональный эффект. Причиной гиперфунк-



Рис. 85.8. Патогенетические принципы возникновения повышенной и пониженной функций гормональных систем. На всех этапах действия гормонов от гена до распада могут происходить нарушения, имеющие важное клиническое значение. Гормональные системы, как правило, оказываются в дальнейшем не в состоянии отрегулировать эти нарушения, и происходит либо усиление гормональной функции, либо ее ослабление. Особой формой нарушений в эндокринной системе является продукция гормонов клетками злокачественных опухолей (паранеопластическая гормональная секреция)

ции чаще всего является увеличенная продукция гормонов в доброкачественных опухолях (*аденомах*) и реже в карциномах эндокринных желез. Особой формой является усиление функции щитовидной железы под действием собственных антител.

Усиление или снижение функций определенных гормональных систем могут вызывать тяжелые клинические заболевания. Так, пониженная функция коры надпочечников (болезнь Аддисона) или ее значительное усиление (синдром Кушинга) являются заболеваниями, представляющими угрозу для жизни. Вместо отсутствующих вследствие гипофункции гормонов в наше время применяются синтетические препараты. Они позволяют проводить успешную **заместительную терапию**, так например, при сахарном диабете применяют инъекции инсулина.

Существуют и другие эндокринные нарушения, причиной которых является **патология регуляции** секреции гормонов. Так, при отсутствии типичной, имеющей импульсный характер секреции рилизинг-гормона гипоталамуса ГнРГ, который стимулирует секрецию гонадотропинов ЛГ и ФСГ, не происходит овуляция, хотя уровни гормонов являются «нормально высокими». Отсутствие этой функции можно устранить периодической инъекцией ГнРГ в соответствии с эндогенным ритмом. Дефект в торможении секреции АКТГ кортизолом, действующим по механизму обратной связи, является одной из причин патологически увеличенной секреции этого глюкокортикоида при синдроме Кушинга и также наблюдается у пациентов с таким часто встречающимся психическим заболеванием как эндогенная депрессия.

Следующим общим принципом патогенеза эндокринных заболеваний является патологическая выработка гормонов злокачественными опухолями, при которой по еще непонятным причинам нарушается генная регуляция синтеза гормонов. Вызываемая в результате так называемая **паранеопластическая продукция гормонов** наступает часто при мелкоклеточных бронхиальных карциномах и при карциномах поджелудочной железы.

85.7. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОРМОНОВ

Для физиологических исследований, клинической диагностики и выбора терапии при многих заболеваниях необходимо точно определить концентрацию гормонов в плазме. Чисто **химические методы** недостоверны из-за очень незначительных концентраций гормонов. Однако с помощью таких новейших методов, как высокоэффективная жидкостная хроматография и измерение УФ-поглощения, флуориметрия после химической модификации или электрохимических измерений, также можно определять уровень гормонов в плазме (например, катехоламинов и стероидов).

Первые исследования по определению гормонов основывались на доказательстве их биологического действия. Для *методов in vivo* было разработано биологическое тестирование, при котором у подопытных животных удаляли железу, вырабатывающую тот гормон, активность которого нужно было определить в человеческой плазме. Так например, активность хорионического гормона в моче беременной женщины определяли по росту половых органов у гипофизэктомированных мышей. Для биологического тестирования применяются также очень чувствительные *модели in vitro*, при которых исследуемая проба добавляется в культуру соответствующих эффекторных клеток. Вызываемый в культуре клеток биологический эффект служит мерой гормональной активности. Так например, продукция кортикостерона клетками коры надпочечника крысы используется для определения активности АКТГ в пробе.

Большое значение приобрели очень чувствительные и специфические методы, при которых используются **антитела к гормонам**. Для измерения продуктов реакции используются меченые молекулы гормонов, которые можно измерить либо предварительно пометив радиоактивными изотопами (*Radioimmunoassays* (*RIA*) *радио-*

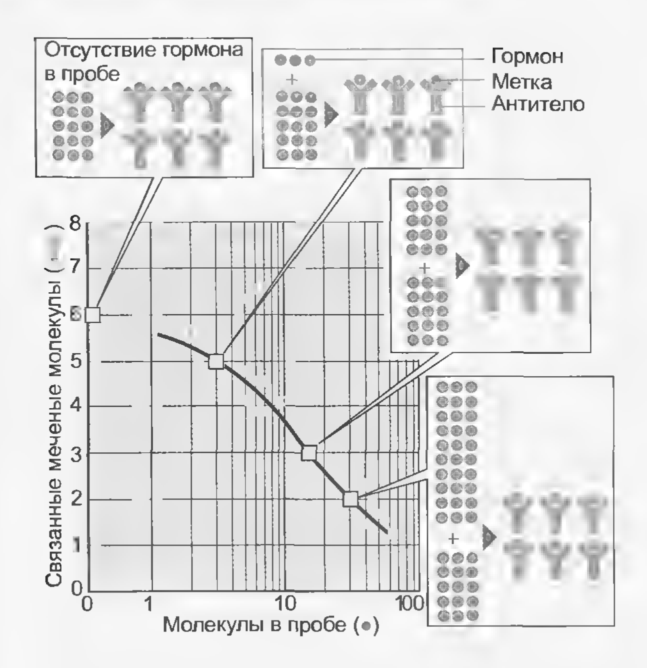


Рис. 85.9. Принципы радиоиммунологического анализа гормонов (РИА). Справа представлены участвующие в реакции «антитела» и меченые гормоны в соответствующих каждому моменту времени соотношениях связанных и свободных форм. Добавление определенных количеств немеченого гормона уменьшает долю связанной с антителом метки в зависимости от концентрации (кривая вытеснения, или стандартная кривая). Концентрация гормона в пробе, например в плазме крови, изменяет процент связываемой РИА так же, как и стандарт гормона, и может, таким образом, определяться по стандартной кривой

иммунологический анализ, РИА)), либо путем связывания с ферментом (*Enzyme-linked immunosorbent assay*, (*ELISA*)), *иммуноферментный анализ* (*ИФА*). Принцип радиоиммунологических методов показан на рис. 85.9. В данном случае радиоактивно меченый гормон, добавленный в исследуемую систему, конкурирует с определяемым аналогичным гормоном плазмы за места связывания антител. В этих реакциях устанавливается равновесие. Состояние этого равновесия измеряется после отделения связанного с антителом гормона от «свободного». Затем по стандартным кривым можно вычислить концентрацию гормона в тестируемой пробе. Существует, однако, множество вариантов этой основополагающей техники, которая внесла свой вклад в быстрое развитие эндокринологии и иммунологии.

Для определения гормонов недавно стали применять также тесты с рецепторами, при которых связывание со специфическим рецептором используется для количественного определения гормона. По сходному принципу можно также определить специфическую связывающую способность взятых у пациента выделенных рецепторов. Например, определение эстрогенных рецепторов из препаратов ткани злокачественной опухоли молочной железы служит для оценки прогноза соответствующей гормональной терапии. Недавно появилась также возможность измерять гормоны с помощью линий клеток, трансфецированных геном рецептора. Также были развиты методы определения гормонов, при которых интенсивность сигнала, в противоположность РИА, пропорциональна количеству измеряемого гормона, например, IRMA (иммунорадиометрический анализ) и IFMA (твердофазный иммунофлуоресцентный анализ), ИФЛА.

Резюме

1. Гормоны — это сигнальные вещества эндокринной системы. По месту синтеза различают гландулярные, агландулярные и гормоны диффузной эндокринной системы. Передача гормональных сигналов осуществляется с помощью трех принципов: эндокринного, паракринного и аутокринного.

2. По химической структуре гормоны делятся на три класса: пептиды, стероиды и аналоги тирозина. Это определяет характер биосинтеза, транспорт, механизм действия, период полужизни и способ инактивации гормона.

3. Механизм действия гормона определяется местом расположения рецептора. Гормоны пептидрецепторного типа после взаимодействия с рецептором, находящимся на наружной поверхности мембраны, используют для влияния вторичные мессенджеры. Гормоны стероидорецепторного типа проникают в клетку, взаимодействуют с ядерным или плазменным рецептором, и активированный гормон-рецепторный комплекс через специфические последовательности ДНК оказывает влияние на транскрипцию.

4. Все этапы существования гормона (синтез, секреция, транспорт, взаимодействие с клеткой-мишенью, инактивация) регулируются. Основным принципом регуляции является отрицательная обратная связь. Регуляция рецепторной функции заключается в изменении плотности и аффинности специфических рецепторов.

5. Стойкое нарушение любого этапа приводит к болезни, специфическое проявление которой определяется увеличением содержания гормона (гиперфункция) или его уменьшением (гипофункция). Возможен также паранеопластический механизм эндокринных нарушений.

6. Измерение содержания гормонов осуществляется биохимическими, биологическими и иммунологическими методами.

Вопросы для повторения

1. Что представляет собой гормон и каковы способы его влияния?

2. Как влияет химическая структура гормона на механизм секреции, транспорта и способ действия?

3. Опишите подробно механизм действия пептидрецепторных и стероидрецепторных гормонов.

4. Каковы основные принципы регуляции синтеза секреции и уровня содержания гормонов в плазме крови?

5. Что такое гипофункция и гиперфункция гормональной системы и в результате чего они могут возникнуть?

6. Перечислите методы исследования содержания гормонов в крови.



ГИПОТАЛАМУС КАК ЦЕНТР НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ПЕРЕДАЧИ

Гипоталамус имеет двусторонние связи с другими областями ЦНС, гормонами нейрогипофиза, гуморально управляет аденогипофизом и взаимодействует с иммунной системой. Гипоталамус является областью объединения гормональной и нервной систем и, следовательно, контролирует основополагающие функции. Так, он управляет, например, ростом тела, поддержанием постоянства внутренней среды, энергетическим гомеостазом, половыми функциями и половым поведением, высшей нервной деятельностью, в частности вниманием, сменой сна и бодрствования (вместе с эпифизом), и многим другим.

Эндокринная и нервная системы тесно связаны между собой, поэтому **функциональная единица «гипоталамус—гипофиз»** имеет особую значимость. Все нейроны гипоталамуса, производящие гормоны, находятся не только под контролем *обратной связи* соответствующих гормональных осей, но и регулируются различными влияниями со стороны ЦНС. Особенно наглядными примерами являются центральная регуляция секреции гормонов во время эндогенных ритмов и действие сильных эмоциональных нагрузок на секрецию гормонов. (Этот важный для нейробиологических исследований и клиники феномен образно обозначается как «отсутствие функции мозга».)

С другой стороны, нейропептиды гипоталамуса влияют не только на секрецию гипофиза, но и сами оказывают важное воздействие **на процессы** в **ЦНС** (например, регуляция температуры и центральный контроль за симпатической нервной системой). Кроме того, они синтезируются в нейронах и за пределами гипоталамуса. Мозг является, таким образом, не только важным местом синтеза гормонов (мозг как «эндокринная железа»), но и **органом-мишенью** для гормонов гипоталамуса и других приносимых кровью гормонов. Развитие знаний об эффектах, вызываемых в ЦНС циркулирующими в крови гормонами и другими сигнальными веществами, привело по аналогии с нервной системой к появлению определений **гуморальные афференты** и **эфференты**. Согласно этим определениям гормоны гипоталамуса являются гуморальными эфферентами, а циркулирующие гормоны — гуморальными афферентами. Гуморальные афференты, особенно стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы, оказывают важные воздействия на дифференцировку и развитие мозга, а также на многие другие функции ЦНС (например, влияют на чувствительность ко многим сенсорным раздражениям, регулируют поведенческие реакции, влияют на такие сложные процессы, как внимание, обучение, память, сон, старение).

86.1. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ГУМОРАЛЬНЫЕ И НЕРВНЫЕ СИГНАЛЫ

Гипофиз – это важный орган управления в эндокринной системе. Он расположен в турецком седле основания черепа и краниально прикрыт диафрагмой седла. Аденогипофиз составляет значительно бóльшую, **переднюю долю гипофиза** (pars anterior), нейрогипофиз — заднюю долю гипофиза. Обе доли гипофиза различны по эмбриональному происхождению. Аденогипофиз развивается из так называемого *кармана Ратке*, который образуется из эктодермы ротовой полости. Нейрогипофиз является *частью мозга*. Гипофиз человека весит около 1 г и производит шесть жизненно важных гормонов, которые управляют практически всей периферической эндокринной системой. Расположенная между двумя частями гипофиза pars intermedia (промежуточная доля гипофиза) образуется у человека только в эмбриональном периоде. У других позвоночных промежуточная доля содержит ПОМК-клетки, главным продуктом выделения которых является α-МСГ.

Топографическое положение гипоталамуса предопределяет роль этой области в качестве переключателя различных гуморальных и нервных функциональных контуров (рис. 86.1). Гипоталамус — это лишь небольшая вентральная часть промежуточного мозга, расположенная вблизи третьего желудочка. В медиальной, прилегающей к желудочку области он содержит много ядер, нейроны которых синтезируют пептидные гормоны, управляющие деятельностью аденогипофиза. Существует даже такое понятие, как **гипофизотропный ареал**. Аксоны этих нейронов проецируются в срединное возвышение на ростральной стороне ножки гипофиза и выделяют нейросекрет в **воротную систему гипофиза**. Эта специальная система кровеносных сосудов позволяет коротким (быстрым) путем транспортировать нейросекреты ростральных ядер гипоталамуса к клеткам аденогипофиза. Воротная сосудистая система начинается в области срединного возвышения в виде первичного сплетения капилляров, которые впадают в короткие синусовые воротные сосуды. Эти сосуды проходят по ножке гипофиза и заканчиваются капиллярами, окружающими клетки гипофиза.

Нейросекреторные нейроны из **крупноклеточной**, ростральной части (паравентрикулярные ядра и супраоптическое ядро) проходят большей частью через срединное возвышение и оканчиваются в **нейрогипофизе**. Там продукты их нейросекреторной деятельности — антидиуретический гормон и окситоцин — выводятся

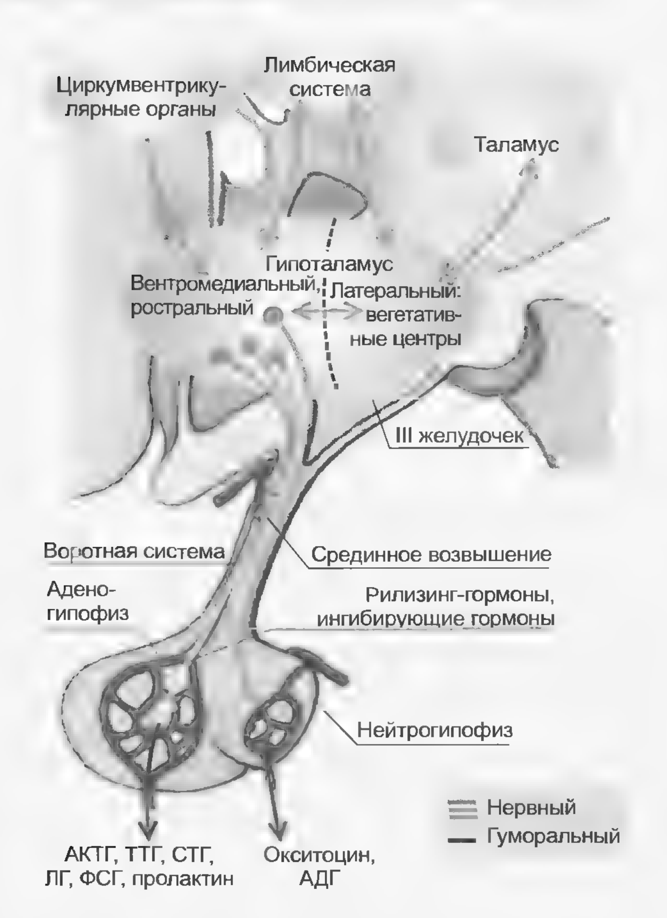


Рис. 86.1. Гипоталамо-гипофизарная система. Гормоны гипофизотропной части гипоталамуса выделяются в области срединного возвышения и через воротную систему гипофиза транспортируются в аденогипофиз. В нейрогипофизе заканчиваются аксоны нейронов гипоталамуса, которые выделяют в кровь АДГ и окситоцин (зеленые концы стрелок; в срединном возвышении АДГ также выделяется в воротную сосудистую систему). Двусторонние связи гипоталамуса с другими областями ЦНС отмечены голубыми стрелками

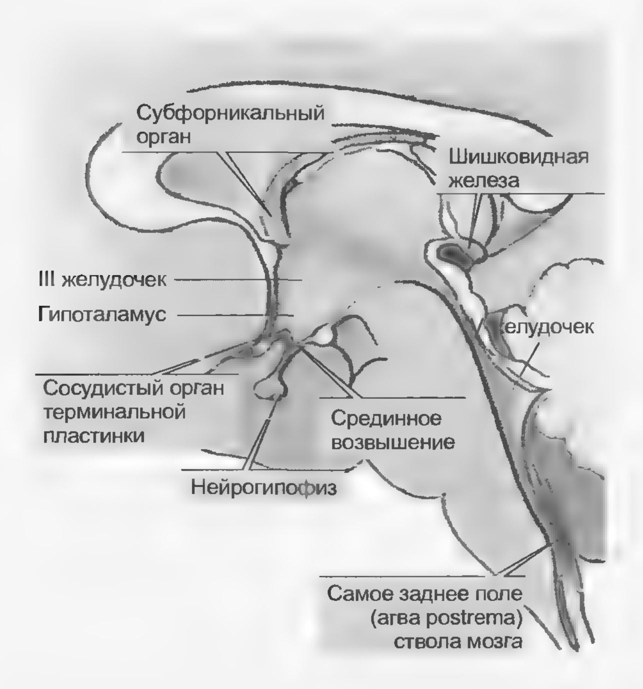


Рис. 86.2. Топография циркумвентрикулярных органов (ЦВО). Циркумвентрикулярные органы находятся вне гематоэнцефалического барьера, поэтому, например, пептидные гормоны могут действовать здесь как гуморальные афференты



Рис. 86.3. Гуморальные связи ЦНС с периферией организма. Слева представлены гуморальные эфференты (см. также рис. 86.1). (1) Секреция гипофизотропных гормонов в воротную систему приводит к высвобождению гормонов аденогипофиза. (2) Прямая нейрональная секреция гормонов нейрогипофиза в кровеносную систему. Справа представлены различные варианты взаимодействия гуморальных афферентов с гематоэнцефалическим барьером. (3) Гематоэнцефалический барьер как препятствие для гидрофильных веществ (например, пептидных гормонов и цитокинов). (4) Диффузия через гематоэнцефалический барьер липофильных веществ (например, стероидов и гормонов щитовидной железы). (5) Взаимодействие пептидов с рецепторами ЦНС в циркумвентрикулярных органах (например, ангиотензин II). (6) Вещества, которые преодолевают гематоэнцефалический барьер через опосредованный рецепторами трансцитоз (например, инсулин)

в общий круг кровообращения. (Небольшая часть аксонов оканчивается в срединном возвышении, и, таким образом, антидиуретический гормон также попадает в воротную систему.)

Помимо нейросекреторной деятельности те же нейроны и подобные им из других ядер гипоталамуса имеют тесные нервные связи с важными центрами вегетативной нервной системы в латеральном гипоталамусе, с лимбической системой, таламусом и другими областями мозга.

Некоторые гипофизарные гормоны могут транспортироваться **ретроградным** потоком крови к гипоталамусу и, по всей вероятности, таким образом участвуют в регуляции гипофизотропных факторов, используя «короткую» петлю обратной связи (см. рис. 85.6).

Гипоталамус расположен в топографически тесном контакте с участками сосудистой системы мозга (составляющими менее 1 ‰ общей площади капилляров), находящимися за пределами гематоэнцефалического барьера: **циркумвентрикулярные органы** (рис. 86.2). Структуры срединного возвышения, сосудистый орган

терминальной пластинки и субфорникальный орган, а также нейрогипофиз являются подобными циркумвентрикулярными органами, расположенными вблизи гипоталамуса. Гормоны и другие сигнальные вещества, для которых гематоэнцефалический барьер является препятствием, могут добраться до нейронов гипоталамуса как *гуморальные афференты*, через рецепторы циркумвентрикулярных органов (рис. 86.3). Стероиды и гормоны щитовидной железы (в силу их липофильности) могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, для пептидных же гормонов и цитокинов он является препятствием. Однако некоторые пептиды могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, взаимодействуя с рецепторами циркумвентрикулярных органов (например, ангиотензин II) или путем трансцитоза, опосредованного рецепторами (редко; доказано для инсулина). До сих пор наши знания в этой области, несмотря на медицинскую значимость (например, при повышении температуры под действием цитокинов) относительно ограничены.

86.2. ГОРМОНЫ НЕЙРОГИПОФИЗА: АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН (АДГ, ВАЗОПРЕССИН) И ОКСИТОЦИН

Окситоцин и антидиуретический гормон синтезируются в нейронах крупноклеточных ядер гипоталамуса, транспортируются к терминалям их аксонов в нейрогипофиз и там как нейросекреты выделяются в общий круг кровообращения. Антидиуретический гормон регулирует реабсорбцию воды в почках, действует как вазоконстриктор и вызывает секрецию АКТГ (в аденогипофизе). Окситоцин в процессе родов усиливает сокращение матки и стимулирует выброс молока.

Нейрогипофиз является продолжением вентрального гипоталамуса и образует заднюю долю связанной с мозгом железы, тогда как аденогипофиз представляет ее переднюю долю (см. рис. 86.1). Нейрогипофиз образован из немиелинизированных нервных волокон и их нейросекреторных терминалей (рис. 86.4). Тела клеток этих нейронов лежат в переднем гипоталамусе в крупноклеточных *паравентрикулярных* и *супраоптических ядрах*. Итак, нейрогипофиз является специализированным нейросекреторным отделом нейронов гипоталамуса, гормоны которых выделяются в общий круг кровообращения. Поэтому секретируемые ими антидиуретический гормон и окситоцин также обозначаются как **нейрогипофизарные гормоны**.

Биосинтез и секреция. Антидиуретический гормон и окситоцин синтезируются в нейронах паравентрикулярных ядер и супраоптического ядра. (Они могут синтезироваться и на периферии: в мозговом веществе надпочечников, яичниках и яичках.) Оба пептидных гормона состоят из 9 аминокислот (нонапептидов), с высокой гомологией последовательностей.

В ходе эволюции позвоночных они образовались от одного общего предшественника — *вазотоцина*.

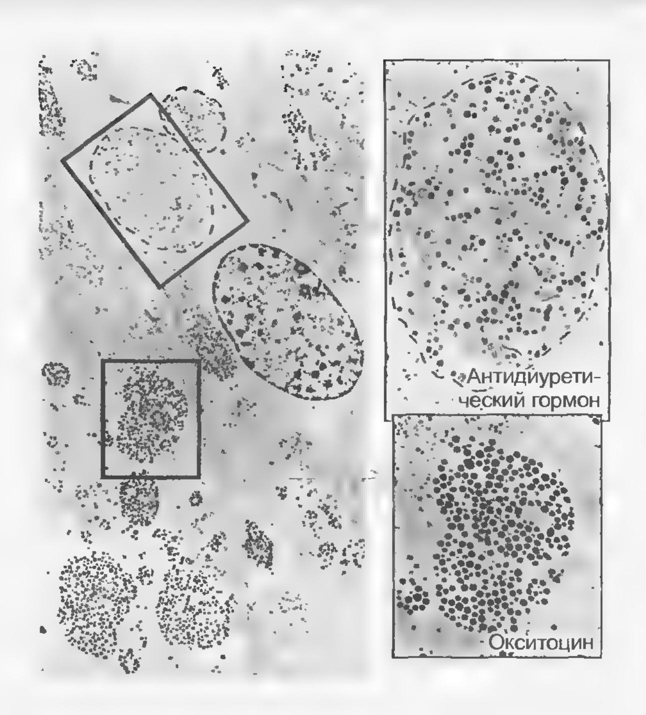


Рис. 86.4. Секреторные гранулы в нейрогипофизе, содержащие антидиуретический гормон и окситоцин. Гормоны в гранулах идентифицируют с помощью специфических антител с использованием иммуноцитохимических методов. На электронно-микроскопических фотографиях можно морфологически дифференцировать терминали нейронов крупноклеточной области гипоталамуса, выделяющие антидиуретический гормон (вазопрессин) и окситоцин. (Наряду с представленными здесь главными продуктами секреции в терминалях содержатся также другие регуляторные пептиды, например, энкефалины и ХЦК.)

Биосинтез этих двух гормонов выяснен, гены для прогормона известны и очень схожи для обоих гормонов (рис. 86.5). За сигнальной последовательностью следует нонапептидный гормон и значительно больший пептид, называемый нейрофизином. **Нейрофизин I** синтезируется вместе с окситоцином, **нейрофизин II** — с антидиуретическим гормоном. Антидиуретический прогормон дополнительно содержит гликопротеин, которого нет у предшественника окситоцина. Имеют ли нейрофизин и гликопротеин собственное биологическое значение — неизвестно.

Секрецией антидиуретического гормона и окситоцина управляют *потенциалы действия гипоталамуса*. Они вызывают увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле нервных окончаний, что приводит к экзоцитозу содержимого гранул.

Антидиуретический гормон действует и как периферический гормон, и как нейротрансмиттер/модулятор ЦНС (рис. 86.6).

• Важнейшая физиологическая функция антидиуретического гормона состоит в регуляции реабсорбции воды в собирательных трубочках почек; он является **антидиуретическим гормоном** организма.

• Наряду со своим антидиуретическим действием на почки (V_2-рецепторы) антидиуретический гормон в более высоких концентрациях имеет выраженное сосудосуживающее действие (V_1-рецепторы) и поэтому также

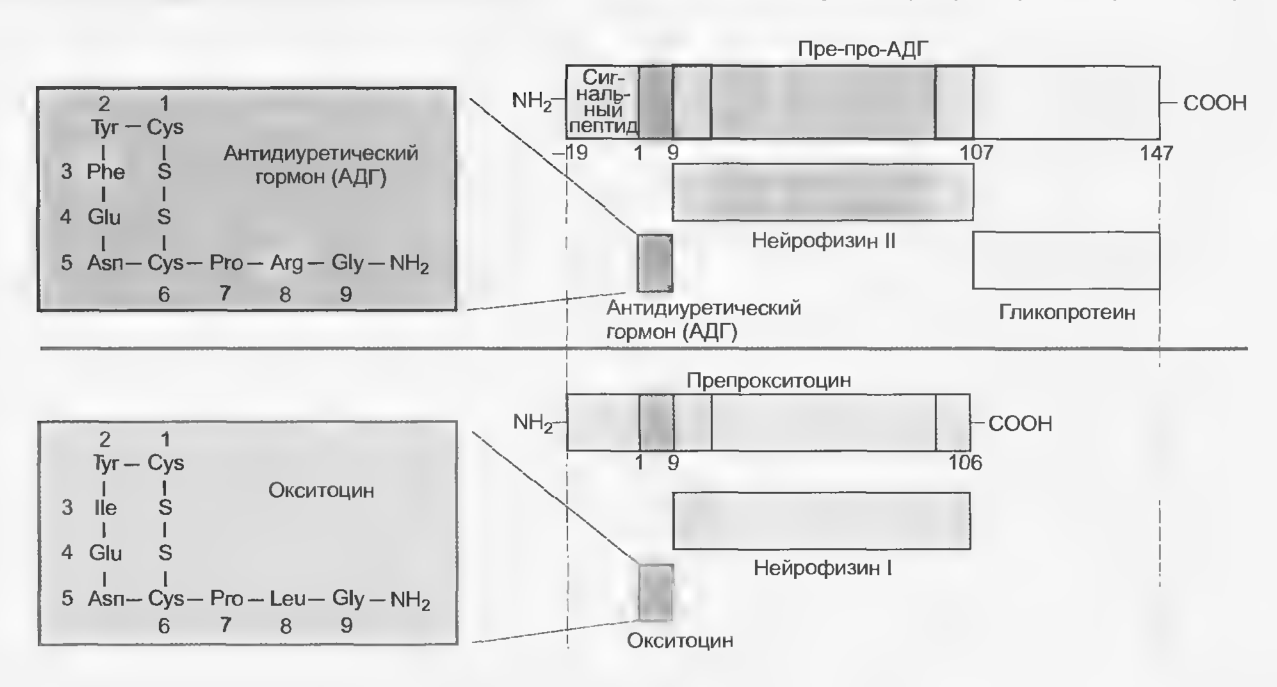


Рис. 86.5. Строение антидиуретического гормона, окситоцина и их препрогормонов. Оба гормона имеют чрезвычайно сходную структуру (отличаются только двумя аминокислотами). Молекулы их предшественников построены также аналогично. На N-конце прогормона активная гормональная последовательность следует непосредственно за сигнальным пептидом. Проокситоцин в отличие от антидиуретического гормона не является гликопротеином. Гомологичные по структуре участки нейрофизина закрашены серым

Лимбическая система
Память Обучаемость
Вегетативные центры
Питьевое поведение
Антипирогенное действие
Симпатический тонус
Половое поведение
Паравентрикулярные ядра
Супраоптическое ядро
АДГ
АДГ-V_2-рецептор
H_2O
ЦАМФ
H_2O
Полость
Собирательная трубочка почек
Воротная система
ПОМК-клетки
Высвобождение АДГ
Общее кровообращение
Нейрогипофиз
Аденогипофиз
АКТГ
АДГ-V_1-рецептор
АДГ
Мышечная клетка
$ИФ_3$ ДАГ
Сокращение мышц сосудов
Мышцы сосудов

Рис. 86.6. Функции антидиуретического гормона (вазопрессина) АДГ действует на ЦНС как нейротрансмиттер и нейромодулятор, на ПОМК-клетки аденогипофиза — как гипофизотропный гормон, на собирательные трубочки почек, а также на мышцы сосудов как нейросекреторный пептидный гормон через кровь

имеет название **«вазопрессин» [(AVP) аргинин-вазопрессин]**. До сих пор это действие рассматривалось только как патофизиологически значимый эффект (сильная потеря крови), поскольку системного повышения кровяного давления удавалось достичь лишь в результате многократного увеличения концентрации АДГ по сравнению с антидиуретическим эффектом. Однако новейшие исследования показали, что вазопрессин обладает физиологическим действием на локальное кровоснабжение тканей в различных участках тела.

• Антидиуретический гормон выделяется не только из терминалей в нейрогипофизе, но и из окончаний аксонов в области срединного возвышения и попадает в воротную систему гипофиза. Таким образом, он действует вместе с КРГ как важный гипофизотропный гормон, *стимулируя секрецию АКТГ*.

• Антидиуретическому гормону приписывают также участие в таких функциях ЦНС как регуляция температуры, питьевое поведение и процессы памяти.

Клеточный механизм действия антидиуретического гормона зависит от типа его рецепторов. V_2-рецептор почек сопряжен с системой цАМФ, тогда как V_1-рецепторы кровеносных сосудов опосредуют действие в основном через систему фосфатидилинозитолов.

Различные механизмы действия антидиуретического гормона используются в **клинике** в терапевтических целях. С недавнего времени стали использовать синтетические аналоги *антидиуретического гормона*, высоко специфичные в отношении только одной из функций гормона. Для того чтобы оказывать действие на человека, необходимо амидирование С-концевой аминокислоты (– Gly – NH_2) и образование кольца с помощью дисульфидного мостика между двумя молекулами цистеина. Существует высокоэффективный антидиуретический препарат, который действует на почки через специфический АДГ-V_2-рецептор. Он применяется при заместительной терапии у пациентов с *центральным несахарным диабетом*. У таких пациентов наблюдается недостаток антидиуретического гормона. Поэтому обратная реабсорбция воды в почках либо редуцирована, либо снижена до такой степени, что в день выделяется до 24 л мочи. Для остановки кровотечения и вазоконстрикции в особых областях (например, при кровотечении из варикозных вен пищевода) были получены аналоги антидиуретического гормона, которые действуют на АДГ-V_1-рецептор и не имеют другого, т. е. антидиуретического эффекта.

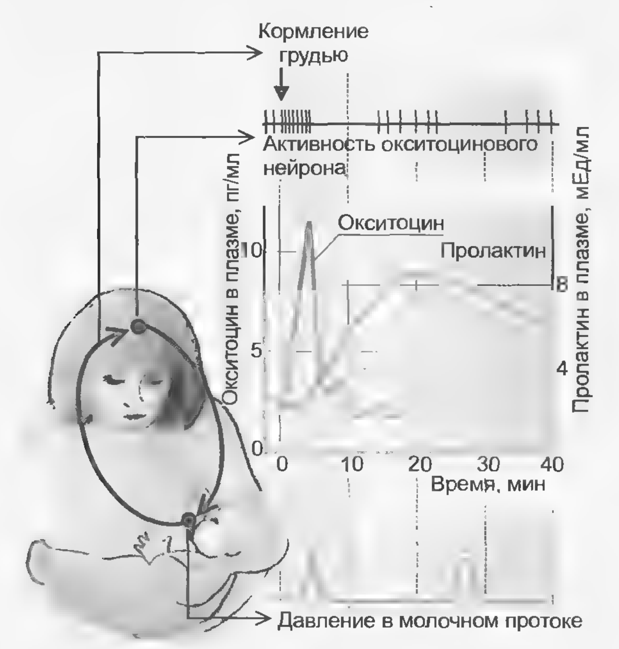


Рис. 86.7. Секреция окситоцина и пролактина при кормлении грудью. Нервная афферентация от молочной железы приводит к увеличению импульсной активности окситоциновых нейронов, которые секретируют окситоцин в кровь. В конечном итоге окситоцин вызывает сокращение мышц молочных протоков, что приводит к выбросу молока. (Эти процессы могут также вызываться условно рефлекторно перед кормлением в ответ на крик младенца. Та же нервная афферентация стимулирует и секрецию пролактина.)

Действия окситоцина. Окситоцин выполняет важные функции при родах и при кормлении грудью. Он является липолитическим гормоном и оказывает эффекты (паракринные) на желтое тело. Выполняет ли окситоцин как гормон какие-либо функции в организме мужчин — еще не выяснено*.

При родах секреция окситоцина существенно стимулируется нервным афферентным влиянием от матки и влагалища. Окситоцин вызывает частые *сокращения мышц матки*, известные как родовые схватки. Во время беременности в мышцах матки увеличивается количество окситоциновых рецепторов и под влиянием эстрогена происходит понижение мембранного потенциала гладкомышечных клеток. Эти клеточные изменения, очевидно, необходимы для возникновения сильных сокращений матки под действием окситоцина во время родов. В *период лактации* механическое раздражение молочной железы при сосании приводит к нейрогуморальному рефлексу, при котором происходит сокращение мышц молочных протоков, что вызывает *выброс молока*. Регуляция секреции окситоцина и пролактина при кормлении грудью представлена на рис. 86.7. Там также показано, что раздражение при сосании приводит к синхронной активации окситоциновых нейронов (70 - 80 потенциалов действия за 3 - 4 с), что вновь приводит к секреции окситоцина (около 1 - 2 пмоль). За фазами активации следуют периоды покоя, несмотря на то что раздражение продолжается. Секрецию окситоцина может вызвать также условное раздражение, такое, например, как крик младенца.

86.3. ДЕЙСТВИЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ ГИПОТАЛАМУСА В ЦНС И ВЛИЯНИЕ НА ПОВЕДЕНИЕ

Следующая группа нейропептидов гипоталамических нейронов и некоторые нейротрансмиттеры либо модулируют функцию аденогипофиза в качестве гипофизотропных факторов, либо в качестве пептидэргических веществ-трансмиттеров, или модуляторов, служат связующим звеном между эндокринным гипоталамусом и другими областями мозга.

* Известно, что в организме мужчин окситоцин вызывает рефлекторные сокращения семявыводящих протоков при семяизвержении (*прим. ред*).

Гормоны гипоталамуса АДГ/вазопрессин и окситоцин, как уже коротко упоминалось выше, наряду с гормональным действием, оказывают эффекты на ЦНС. Подобное разнообразие функций свойственно и другим пептидам гипоталамуса, которые оказывают влияние на центры, проникая в определенные области ЦНС. Кроме того, многие нейропептиды, а также рилизинг- и тормозящие гормоны синтезируются в областях ЦНС за пределами гипоталамуса. Мы еще не обладаем достаточными знаниями о влиянии пептидов гипоталамуса на функции ЦНС. Все же мы должны иметь в виду, что эти пептиды, как будет показано в дальнейшем, участвуют во многих процессах, таких как управление вегетативной нервной системой и специфическим поведением в пределах гомеостатических реакций, а также в ассоциативных функциях ЦНС, таких как обучение, память и внимание.

КРГ играет важную роль в процессах **активации симпатической нервной системы**. Так, при особых нагрузках (стрессе) КРГ стимулирует выброс катехоламинов из клеток мозгового вещества надпочечников. В центральной регуляции кровяного давления также участвуют пептиды гипоталамуса, такие как нейропептид Y, ВИП, CGRP, опиоиды и др.

Многие нейропептиды оказывают влияние на **поведенческие процессы** при гомеостатических реакциях; возможно, существует специфическая схема их действия. Необходимо отметить, что нейропептиды в ЦНС часто влияют на управление теми же способами, которыми на периферии они участвуют в регуляции как гормоны. Так, питьевое поведение регулируется в ЦНС ангиотензином II и АДГ. Некоторые аспекты полового поведения находятся под влиянием половых гормонов и ГнРГ в ЦНС. Значение гормонов в половом поведении людей не очень понятно, однако оно зависит от уровня нормальной секреции гормонов. В настоящее время больше всего известно об анальгезирующем действии эндогенных опиоидов, которые вместе со своими тремя системами предшественников (ПОМК, проэнкефалины А и В) также синтезируются в нейронах гипоталамуса. Опиоиды, наряду с анальгезирующим действием, оказывают множество эффектов на другие процессы в ЦНС и на регуляцию вегетативной нервной системы.

В последние годы в центре научных и медицинских дискуссий оказался вопрос регуляции гипоталамусом процесса усвоения пищи. Этому способствовало открытие гормона жировых клеток — **лептина**. Лептин представляет собой белковый гормон, состоящий из 146 аминокислот. Он регулирует массу тела, оказывая влияние на усвоение пищи и расход энергии. При потере веса концентрация лептина в плазме крови падает, а при увеличении веса — возрастает. Полагают, что лептин попадает в мозг через сосудистое сплетение желудочка и через рецепторы гипоталамуса совместно с нейропептидом Y усиливает усвоение пищи или, взаимодействуя с α-МСГ, снижает ее усвоение. Возможно, в этом процессе участвуют также другие нейропептиды: ГПП-1, ХЦК, КРГ и цитокины глиальных клеток.

На такие сложные процессы, как **внимание**, **обучение** и **память**, наряду с другими веществами должны оказывать влияние АДГ, окситоцин, а также пептиды, относящиеся к семейству ПОМК. Сообщалось о консолидирующих память эффектах АДГ и об улучшении обучаемости под действием АКТГ и сходных с ним пептидов (АКТГ 4–9).

86.4. ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА НА АДЕНОГИПОФИЗ

Синтез и высвобождение гормонов аденогипофиза регулируют специфические гипофизотропные пептиды. Они выделяются в воротную систему гипофиза в области срединного возвышения. Рилизинг-гормоны (КРГ, ТРГ, ГнРГ, соматолиберин) стимулируют синтез и высвобождение гормонов гипофиза, ингибирующие гормоны (соматостатин, дофамин-ПИГ) тормозят их секрецию.

Рилизинг- и ингибирующие гормоны гипоталамуса управляют биосинтезом и высвобождением всех гормонов аденогипофиза и поэтому называются **гипофизотропными гормонами**. Названия были выбраны с учетом их действия на секрецию только одного определенного гормона (табл. 86.1). Употребляя эти названия необходимо иметь в виду, что существует только *относительная специфичность* действия этих факторов на определенные клетки гипофиза, и что они оказывают действие также на ЦНС и другие системы органов. Представить подобные сложные взаимоотношения помогут следующие факты:

1) гипофизотропные гормоны оказывают действие более чем на один тип клеток гипофиза; так, ТРГ стимулирует тиреотропные, а также маммотропные и соматотропные клетки. Соматостатин тормозит не только секрецию СТГ, но также и АКТГ, пролактина и ТТГ. ГнРГ вызывает секрецию гонадотропинов ЛГ и ФСГ;

2) на один гормон гипофиза могут оказывать влияние многие гипофизотропные факторы. К этим факторам относятся не только упомянутые рилизинг- и ингибирующие гормоны, но и другие нейропептиды (например, опиоиды) и нейротрансмиттеры (например, дофамин) гипоталамуса. Итак, секреция клеток гипофиза находится под контролем определенной **комбинации факторов**;

3) функции многих других, не упоминавшихся выше нейропептидов гипоталамуса (см. табл. 86.1), недостаточно известны. Некоторые из них наряду с действием на ЦНС (см. ниже) обладают также важными функциями управления аденогипофизом, являясь, таким образом, гипофизотропными факторами. К ним относятся **ангиотензин II**, вазоактивный интестинальный пептид (**ВИП**), **нейротензин**, нейропептид Y (**NPY**), **субстанция Р**, **опиоиды** и холецистокинин (**ХЦК**);

4) некоторые важные факторы, по всей видимости, еще даже не обнаружены. Так, например, ищут рилизинг-гормон, который вызывает секрецию только ФСГ (но не ЛГ). Предполагают существование пепти-

Таблица 86.1

Нейропептиды гипоталамуса. В таблице представлены все нейропептиды, обнаруженные к настоящему времени в нейронах гипоталамуса. Приведены биохимические характеристики (количество аминокислот и возможные модификации на N- и C-концах аминокислотных цепей), а также ткани организма, в которых они встречаются, и их основные функции

Название	Биохимическая характеристика	В каких тканях встречается	Функции (набор)
КРГ — кортиколиберин	42 АК, NH_2	ЖКТ	Высвобождение АКТГ, активация симпатической НС
ГнРГ — гонадолиберин	10 АК, pGlu	Яичник	Высвобождение ЛГ и ФСГ
СТГ-РГ — соматолиберин	44 АК, NH_2	Некоторые опухоли	Высвобождение ГР (соматотропина)
Соматостатин	14 АК 12 АК S - S 28 АК	ЖКТ, поджелудочная железа	Ингибирование ГР и многих эффектов, опосредованных цАМФ
ТРГ — тиролиберин	3 АК, pGlu	Сетчатка глаза	Высвобождение ТТГ, ПРЛ
ДА* — дофамин	Катехоламин	ДА-нейроны	Ингибирование пролактина
AVP/АДГ-аргинин-вазопрессин/антидиуретический гормон	9 АК, S—S, NH_2	Яичник, сосудистая система	Торможение диуреза, сокращение мышц сосудов, высвобождение АКТГ
Окситоцин	9АК, S—S, NH_2	Яичник	Сокращение матки, выброс молока
ХЦК — 8-холецистокининоктапептид	8 АК, NH_2	ЖКТ	Пищевое поведение
NT-нейротензин	13 АК, pGlu	ЖКТ	Прием пищи
CGRP-пептид, родственный гену кальцитонина	37 АК	ЖКТ	Сокращение гладких мышц, трансмиттер-сенсорных афферентов
NPY— нейропептид Y	36 АК, NH_2	ЖКТ	Совместное с норадреналином высвобождение в симпатической НС, усиление потребления пищи
α-МСГ	13 АК, NH_2	Гипофиз, кожа	Торможение потребления пищи
Пептиды, предшественники энкефалина А			
Метионин-энкефалин Мет-энкгептапептид Мет-энкоктапептид	5 АК 7 АК 8 АК	Кора надпочечников, ЖКТ	Эндогенное ингибирование боли, ингибирование сокращения гладких мышц
Пептиды, предшественники энкефалина В			
Лейцин-энкефалин Динорфин 8 Динорфин 17 α-неоэндорфин β-неоэндорфин	5 АК 8 АК 17 АК 10 АК 9 АК	ЖКТ	Каталепсия, спинальная анальгезия
Пептиды, предшественники тахикинина			
Субстанция Р Нейрокинин А Нейропептид К Нейропептид γ Нейрокинин В (содержится только в предшественнике тахикинина II)	11 АК, NH_2 7 – 10 АК, NH_2 35 АК, NH_2 21 АК, NH_2 10 АК, NH_2	ЖКТ ЖКТ	Трансмиттер сенсорных афферентов (боль), высвобождение медиаторов при воспалении

* Не пептид, но пролактин-ингибирующий фактор; АК аминокислоты; NH_2 амидирование C-конца; ЖКТ желудочно-кишечный тракт; pGlu пироглутамат на N-конце аминокислот.

да помимо катехоламина дофамина, обладающего пролактинингибирующей активностью. Также ищут пептид — антагонист КРГ, которым может оказаться ПНГ (предсердный натрийуретический гормон).

Представленные данные объясняют неоднозначность терминологии гипофизотропных пептидов: они обозначаются и как гормоны, и как факторы. Употребляется такое название, как например «ПРГ» для пролактин-рилизинг-гормона*, хотя имеется в виду не структура гормона, а физиологический принцип стимуляции высвобождения гормона под действием целой комбинации факторов.

Биосинтез, секреция и действие отдельных рилизинг-гормонов подробно будут обсуждаться в тех разделах, в которых представлены соответствующие гормональные оси.

86.5. ВЛИЯНИЕ АДЕНОГИПОФИЗА НА ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Каждый гормон аденогипофиза синтезируется в своих, специфических клетках (рис. 86.8). По химической структуре эти гормоны можно разделить на **пептидные** и **гликопротеидные гормоны**. Пептидные гормоны АКТГ, СТГ и пролактин состоят из аминокислотных цепей различной длины; их биосинтез будет представлен в следующих разделах. Гормоны ТТГ, ФСГ и ЛГ являются гликопротеидами, состоящими из двух субъединиц: одной α- и одной β-цепи. α-Цепи трех гормонов гомологичны по структуре, β-цепи у каждого гормона свои. Особенности их биосинтеза будут описаны в разделе о ТСГ.

С функциональной точки зрения гормоны аденогипофиза характеризуются так же, как *гландотропные* и *негландотропные*. **Гландотропные гормоны** стимулируют функции «своих» периферических желез: управление корой надпочечников через АКТГ, функцией щитовидной железы через ТТГ и функцией половых желез через гонадотропные гормоны ЛГ и ФСГ. **Негландотропные гормоны**, такие как гормон роста (СТГ) и пролактин, действуют на многие клетки тела: СТГ является незаменимым фактором роста, пролактин стимулирует биосинтез молока. Секреция гормонов гипофиза регулируется гипофизотропными пептидами гипоталамуса (рис. 86.9). Кроме того, гландотропные гормоны находятся под контролем механизма обратной связи с помощью гормонов их периферических желез (стероиды и гормоны щитовидной железы).

Наиболее серьезные клинические нарушения в гипоталамо-гипофизарной области вызывают **опухоли** аденогипофиза. Некоторые опухоли сами продуцируют гормоны (СТГ, АКТГ, пролактин) и тем самым приводят к развитию болезней, вызываемых патологически усиленными гормональными эффектами с симптомами, соответствующими влиянию гормонов (например, акромегалия, синдром Кушинга, пролактинома).

В данном разделе представлены принципы нейроэндокринной регуляции гормонов гипофиза. В регуляции биосинтеза и секреции гормонов гипофиза участвуют гормоны гипоталамуса, нейропептиды, нейротрансмиттеры, периферические гормоны с помощью сигналов обратной связи, также **паракринные** эффекты в облас-

* В гипоталамусе обнаружен пептид ПРГ, состоящий из 31 аминокислоты и стимулирующий синтез и секрецию пролактина лактотрофами гипофиза (*прим. ред.*).

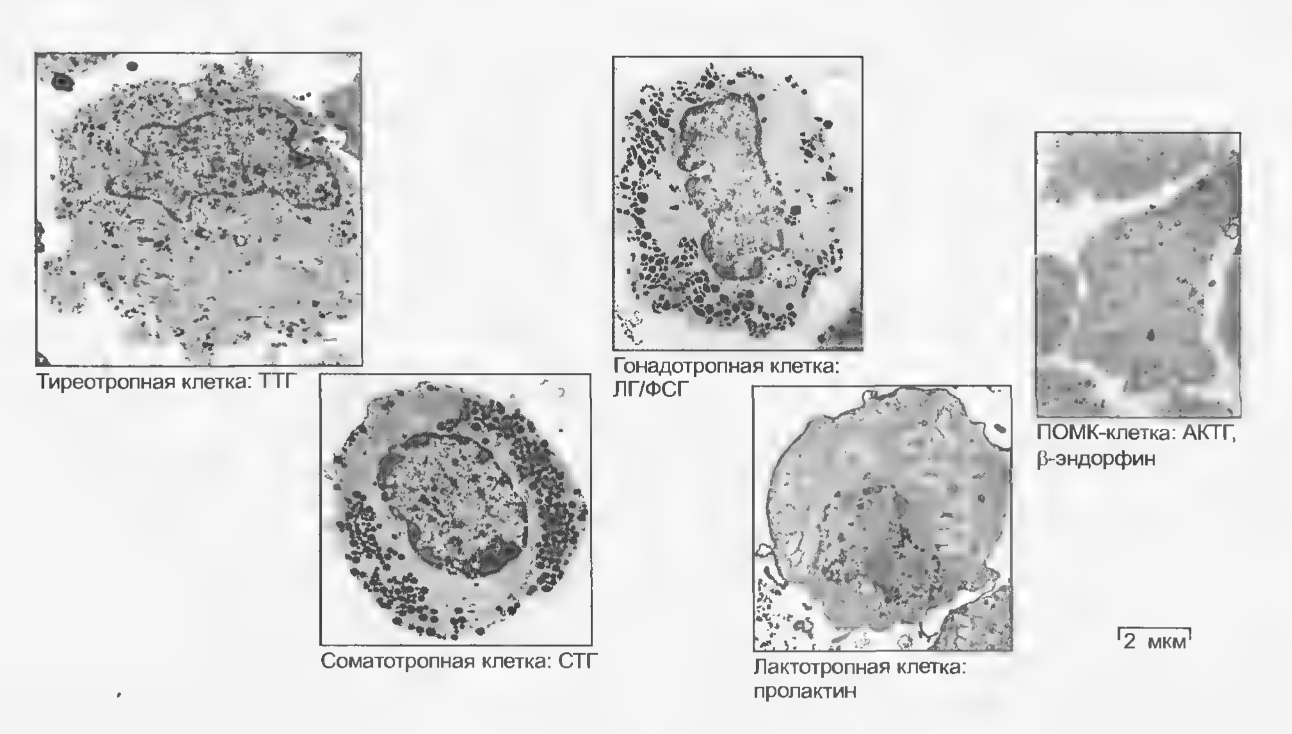


Рис. 86.8. Клетки гипофиза (фотографии сделаны с помощью электронного микроскопа, увеличение 3—5 тыс. раз). Клетки аденогипофиза выделяющие различные гормоны, отличаются по форме и величине секреторных гранул (интенсивное черное окрашивание). Гонадотропные клетки вырабатывают как ЛГ, так и ФСГ

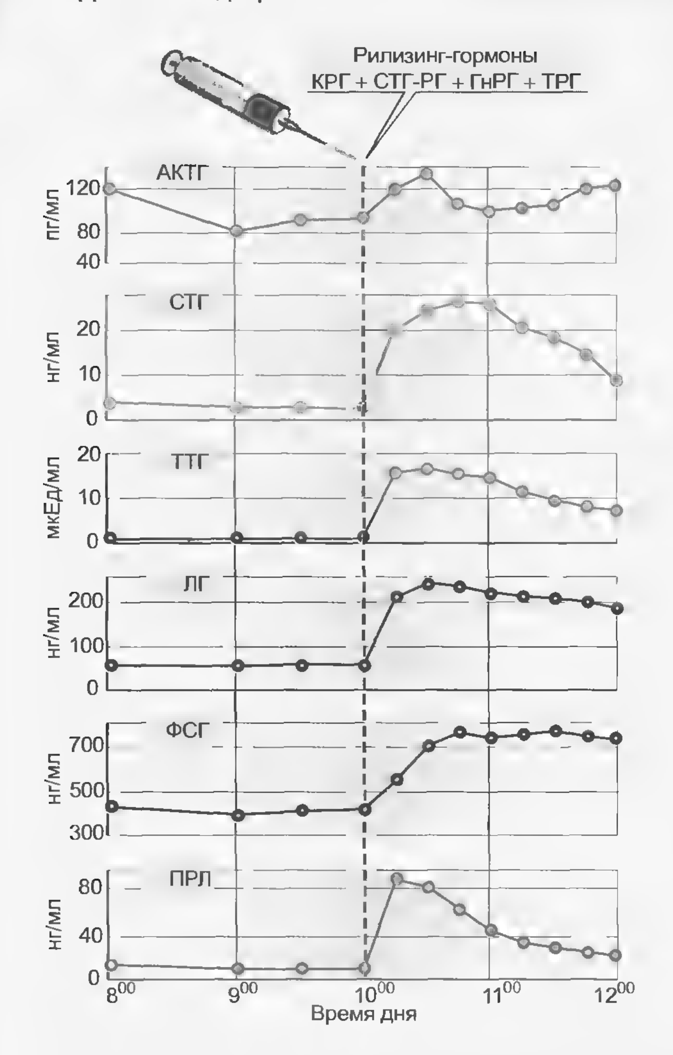


Рис. 86.9. Стимуляторный тест для определения общей функции аденогипофиза. При интактной функции аденогипофиза одновременная инъекция рилизинг-гормонов КРГ (кортиколиберина), СТГ-РГ (соматолиберина), ТРГ (тиролиберина) и ГнРГ (гонадолиберина) приводит к увеличению концентраций всех гормонов в плазме (оси ординат). При патологических нарушениях функции гипофиза секреция соответствующих гормонов характерным образом меняется

ти аденогипофиза. На секрецию гормонов оказывают влияние паракринным путем многие нейропептиды, **интерлейкин 6**, факторы роста (например, эпидермальный ФР, трансформирующий ФР α и β), а также пептид **PACAP** (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide — полипептид гипофиза, активирующий аденилатциклазу). Эти факторы большей частью синтезируются клетками гипофиза в дополнение к их основным гормонам или транспортируются к гипофизу по пептидэргическим нервам.

В следующем разделе будет представлена лишь часть всех важных аспектов физиологии гормонов гипофиза.

86.5.1. Гландотропные гормоны: АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ

Гландотропные гормоны регулируют продукцию гормонов периферической эндокринной железы и часто также ее метаболические процессы и рост. Эти функции отражены в их названиях: *кортикотропин*, или *адренокортикотропный гормон* (**АКТГ**), регулирует продукцию стероидов корой надпочечников. *Тиротропин* или *тиростимулирующий гормон* (**ТТГ**) управляет функцией щитовидной железы. Оба гонадотропных гормона: **ЛГ** (*лютеинизирующий гормон*) и **ФСГ** (*фолликулостимулирующий гормон*) оказывают влияние на функцию половых желез у женщин (созревание фолликулов, овуляцию, секрецию половых гормонов, беременность) и мужчин (сперматогенез, синтез тестостерона). Гландотропные гормоны управляют продукцией большинства стероидных гормонов и гормонов щитовидной железы.

После секреции в кровяное русло гормоны достигают своих органов-мишеней и путем связывания со специфическими рецепторами эндокринной железы индуцируют биосинтез и высвобождение периферических гормонов.

Гормоны гипофиза активируют необходимые для синтеза ферменты с помощью различных систем вторичных мессенджеров. Весьма вероятно, что гландотропные гормоны аденогипофиза действуют не только на свои эндокринные железы, но и оказывают другие эффекты на периферии тела. Так например, способность к загару под действием солнечных лучей непосредственно зависит от секреции АКТГ.

86.5.2. Соматотропный гормон

Негландотропный гормон СТГ (гормон роста) действует на свои периферические клетки-мишени без посредничества какой-либо эндокринной железы. Важнейшие функции СТГ состоят в регуляции долговременного роста и развития, и также в управлении белковым и углеводным обменом. От секреции СТГ зависит рост человека, особенно на юношеской стадии развития. СТГ стимулирует также синтез факторов роста ИФР-1 и ИФР-2 (инсулиноподобные факторы роста) в печени. Секрецию СТГ стимулирует соматолиберин и тормозит соматостатин. Синтез этих гипофизотропных факторов и их действие на соматотропные клетки аденогипофиза регулирует ИФР-1, а также периферические продукты обмена веществ, концентрация которых в плазме зависит от СТГ. Недостаток СТГ в фазе роста приводит к гипофизарной низкорослости, а избыток (СТГ-продуцирующие опухоли) — к громадному росту (гигантизму). После полового созревания у пациентов, имеющих СТГ-продуцирующие опухоли, развивается акромегалия.

СТГ синтезируется в соматотропных клетках гипофиза, которые принадлежат к наиболее распространенному типу клеток гипофиза (40 %), гипофиз содержит 5 – 10 мг СТГ (см. рис. 86.8). Последовательность цепи СТГ гомологична последовательности пролактина и хорионического соматомаммотропина, который образуется в плаценте. В противоположность другим белковым и пептидным гормонам СТГ имеет выраженную **видовую специфичность**, так например, в организме человека активностью обладает только человеческий гормон

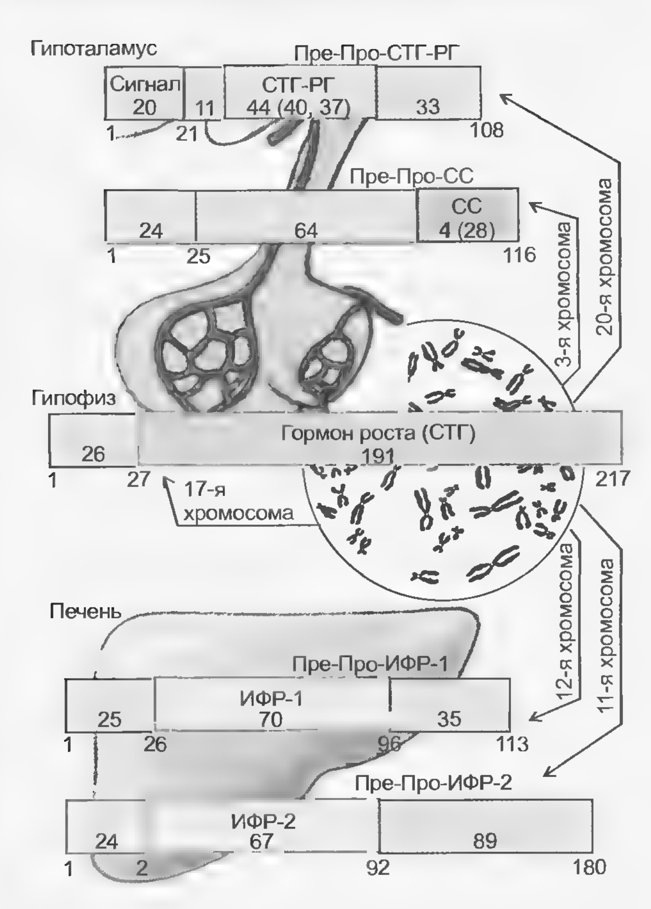


Рис. 86.10. Структура гормональной системы, влияющей на рост. В гипоталамусе синтезируются соматолиберин (СТГ-РГ) и соматостатин (СС), в гипофизе — СТГ, в печени — факторы роста ИФР-1 и ИФР-2 (соматомедины). Полноценный рост происходит только в том случае, когда процессы биосинтеза и секреции этих различных систем скоординированы и подчиняются принципам регуляции. Топография соответствующих генов в различных хромосомах человека также известна. (Числа в молекулах-предшественниках соответствуют количеству аминокислот в этих пептидных фрагментах. Активный гормон образуется путем отщепления сигнальной последовательности [розовая] и других фрагментов пептида [серые])

роста. Попытки найти в большой молекуле СТГ маленький эпитоп, который опосредует биологическую активность, пока не увенчались успехом. В последние годы для лечения состояний, вызванных недостатком СТГ (например, гипофизарная низкорослость, гипофизарная недостаточность), с помощью генно-инженерных технологий был синтезирован СТГ, который стал применяться с 1988 г. Ранее подобные препараты получали методом экстракции из человеческого гипофиза.

Биосинтез, секреция и транспорт СТГ. Человеческий СТГ имеет молекулярную массу 21,5 кДа и состоит из одной полипептидной цепи (191 аминокислота) с двумя дисульфидными мостиками. Геном человека содержит в 17-й хромосоме дополнительные гены, кодирующие различные молекулы СТГ (рис. 86.10). Однако в основном экспрессируется ген, соответствующий нормальному СТГ, имеющему молекулярную массу 21,5 кДа. В результате альтернативного сплайсинга появляется 20 кДа СТГ, концентрация которого в сыворотке составляет примерно 10 % общего содержания СТГ. По существующим к настоящему времени сведениям все известные функции СТГ связаны именно с молекулярной массой 21,5 кДа СТГ. Транскрипция генов СТГ и синтез гормонов стимулируются *соматолиберином* (СТГ-РГ) и *эстрогеном*. Синтезированный СТГ хранится в соматотропных клетках в больших гранулах (длиной 350–500 нм) (см. рис. 86.8). Базальный уровень секреции СТГ поддерживается секреторными выбросами (см. рис. 85.7), которые ночью происходят чаще и имеют бóльшую величину. Важным сигналом для стимуляции секреции СТГ, очевидно, является начало первой фазы глубокого сна. Для возникновения секреторного выброса СТГ, по-видимому, необходимо одновременное уменьшение секреции соматостатина и увеличение секреции соматолиберина (рис. 86.11).

Время полужизни СТГ в плазме составляет примерно 20 мин. Около половины СТГ циркулирует в крови вместе со **связывающим белком (СБ)**, образуя «гормональный резерв». Связывающий белок является растворимой, отделенной от плазматической мембраны внеклеточной частью рецептора СТГ.

Регуляция секреции СТГ. На регуляцию секреции СТГ (экзоцитоз) оказывают влияние многие факторы (рис. 86.12). К ним относятся пептиды гипоталамуса соматолиберин (СТГ-РГ), соматостатин (СИГ) и тиролиберин (ТРГ), катехоламин дофамин, а также циркулирующие в крови факторы роста ИФР-1, ИФР-2 и факторы, связанные с обменом веществ, такие как глюкоза, жирные кислоты и аминокислоты. Прежде всего будут рассмотрены два важных для регуляции пепти-

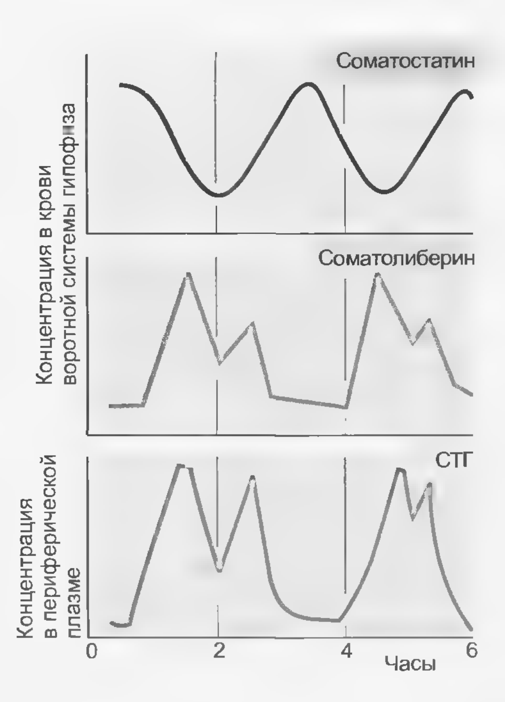


Рис. 86.11. Ритмы секреции соматостатина, соматолиберина и СТГ. Соматостатин и соматолиберин определяли в воротной системе гипофиза, а СТГ — в периферической плазме. Выбросы СТГ происходили тогда, когда повышение высвобождения СТГ-РГ было скоординировано с уменьшением секреции соматостатина

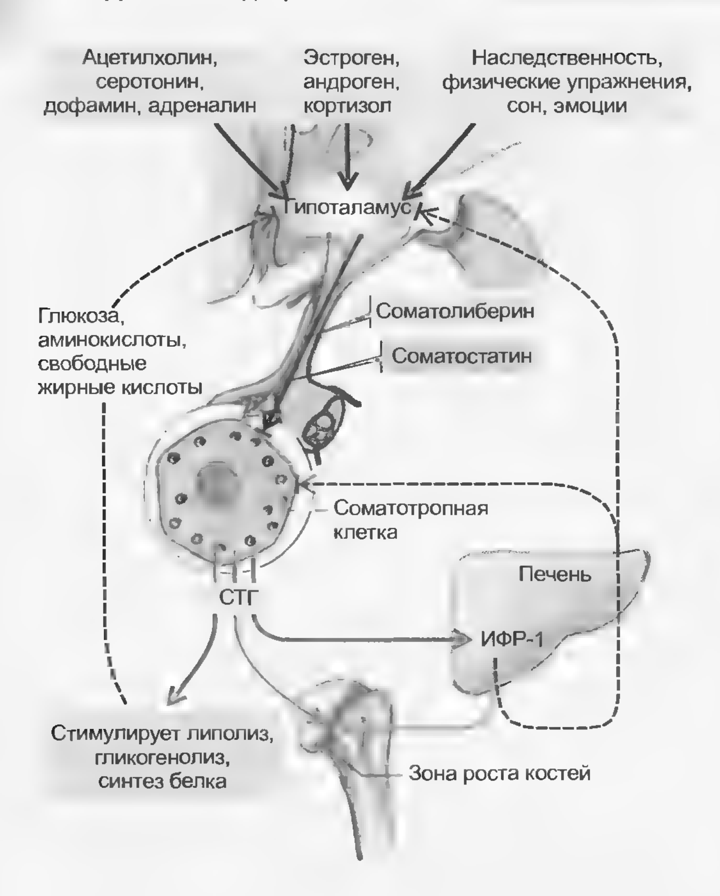


Рис. 86.12. Гормон роста СТГ, его функции и регуляция. СТГ стимулирует в печени секрецию ИФР-1 (соматомедин С) и совместно с ним оказывает действие на рост костей в зоне их роста. Представлена также множественная регуляция СТГ, осуществляемая с помощью наружных и внутренних раздражителей, а также обратной связи через аминокислоты и глюкозу. Возможно, ИФР-1 также оказывает действие на секрецию СТГ с помощью механизма отрицательной обратной связи

да гипоталамуса: соматолиберин и соматостатин, и лишь затем будет продолжено обсуждение сложного процесса регуляции роста и секреции СТГ.

Соматолиберин (соматотропного гормона-рилизинг-гормон, **СТГ-РГ**, или **рилизинг-гормон гормона роста, РГ-ГР**) — это пептид гипоталамуса, который представлен двумя гомологичными формами, содержащими 40 и 44 аминокислоты (см. рис. 86.10). Он специфически стимулирует синтез и высвобождение СТГ. Интересно, что первоначально соматолиберин был выделен из опухоли поджелудочной железы. Выработка соматолиберина опухолью была обнаружена у пациента, страдающего акромегалией (см. ниже). В этом случае паранеопластическая секреция соматолиберина привела к перепроизводству СТГ гипофизом и тем самым к акромегалии. Соматолиберин действует на соматотропные клетки, активируя систему цАМФ. Этот эффект ингибируется соматостатином, который в данном случае оказывает действие через ингибиторный G-белок G_i. Недавно был найден дополнительный высвобождающий СТГ пептид: **грелин**, который синтезируется эндокринными клетками желудка и транспортируется по кровяному руслу к аденогипофизу.

Соматостатин (соматотропинингибирующий гормон, **СИГ**) является пептидом, содержащим кольцевую структуру и состоящим из 14 аминокислот. Он синтезируется не только в нейронах гипоталамуса, но и во многих других секретирующих клетках, особенно в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе. Свое название соматостатин получил от обнаруженной первоначально биологической способности тормозить секрецию СТГ. Кроме того, соматостатин является важным регулятором при очень многих секреторных процессах (рис. 86.13); возможно он тормозит «избыточные» реакции. В гипофизе соматостатин тормозит секрецию не только СТГ, но и ТТГ и пролактина. На разные клетки-мишени соматостатин действует на клеточном уровне по-разному. Так, в клетках гипофиза основным механизмом его действия является торможение цАМФ-зависимых процессов.

Функции СТГ. СТГ прежде всего является анаболическим гормоном. Он усиливает приток в клетку аминокислот и увеличивает синтез белка. В печени СТГ стимулирует продукцию **ИФР-1** и вместе с ним вызывает рост костей в юношеской фазе развития. СТГ увеличивает также объем как мягких тканей, так и мышц за счет влияния на синтез белка. В последнее время **механизм действия** СТГ стал более ясным. Связывание СТГ с его рецептором приводит к димеризации последнего, и рецептор активируется. Затем включаются внутриклеточные механизмы фосфорилирования рецептора: производство ДАГ (1,2-диацилглицерол) и активация протеинкиназы С (ПКС).

Факторы роста ИФР-1 и **ИФР-2** (называются также соматомединами) – это пептиды с молекулярной массой от 7000 до 8000 Да, частично гомологичные проинсулину (см. рис. 89.1). Рецептор для ИФР-1 (соматомедин С) имеет большое сходство с инсулиновым рецептором. ИФР-1 является, по-видимому, основным фактором роста. Он совместно с СТГ стимулирует встраивание сульфата в костно-хряшевой зоне роста и служит также *митогенным фактором* для других соматических клеток. В хондроцитах ИФР-1 стимулирует синтез белка, РНК и ДНК, а также пролиферацию клеток и поглощение аминокислот. В противоположность СТГ секреция соматомединов происходит относительно равномерно и без резких флуктуаций. ИФР-1 и ИФР-2 связаны в плазме со специфическими белками (ИФР-СБ 1-6). Связывающий белок 3 для ИФР-1 (ИФР-СБ 3) в клинике у детей легко определяется и является важным показателем функции СТГ и ИФР-1.

Физиологический *рост* является сложным процессом (см. рис. 86.10). В нем участвуют:

гормоны соматолиберин (СТГ-РГ), соматостатин (СС) и периферические соматомедины (ИФР-1 и ИФР-2);

другие совместно действующие гормоны, нейропептиды и вещества-трансмиттеры;

эндогенные (например, генетические) и экзогенные (например, питание, психотропные воздействия) факторы.

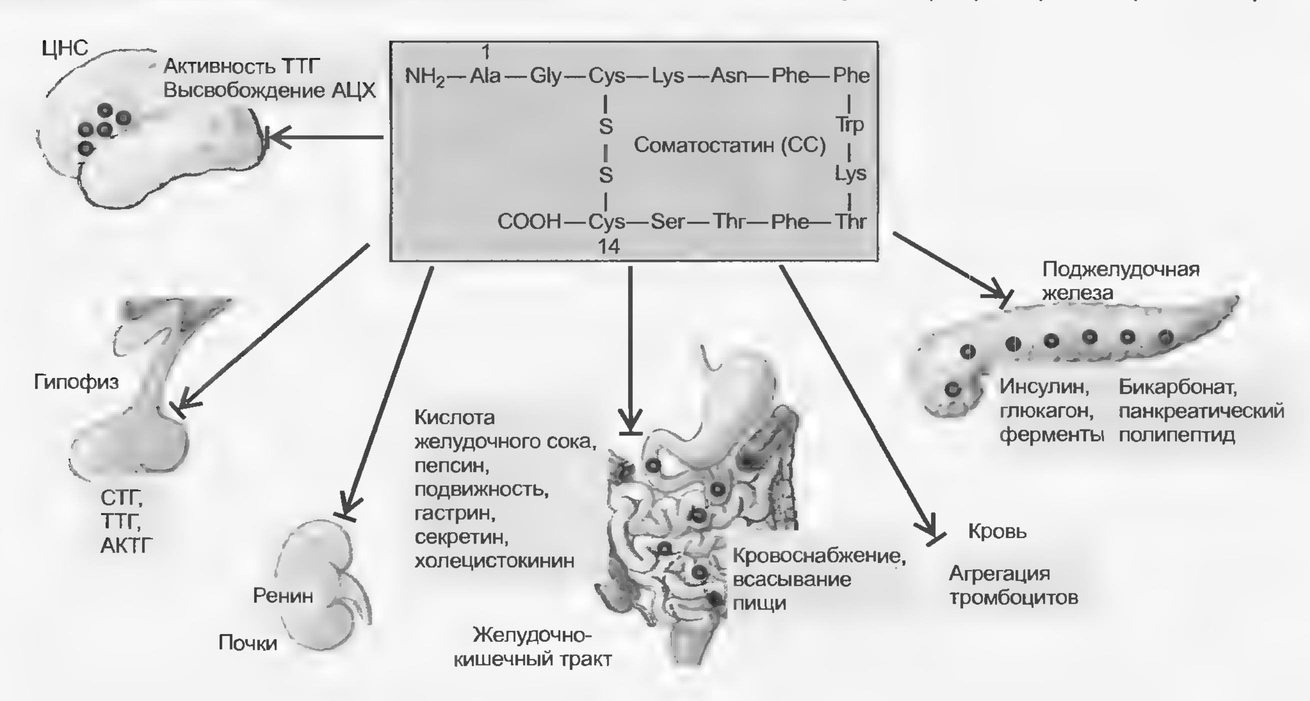


Рис. 86.13. Множественные функции соматостатина. Соматостатин присутствует во многих тканях Он действует через кровь как гормон, паракринным путем влияет на органы, в которых он синтезируется, такие как поджелудочная железа и желудочно-кишечный тракт (фиолетовые точки), оказывает действие как нейромодулятор и нейротрансмиттер в ЦНС и вегетативной нервной системе. На гормоны и функции, выделенные прямоугольниками, соматостатин оказывает тормозящее действие (АЦХ — ацетилхолин)

От этих факторов зависит как темп роста, так и его окончательная величина. В период полового созревания особое значение имеют также половые стероиды. Способность к стимуляции секреции СТГ у растущего человека отчетливо выше, чем у взрослого. Недостаток СТГ в юношеский период развития приводит к ограничению роста, недостаток СТГ во взрослом состоянии влияет на развитие атеросклероза, на мышцы, распределение жира, жировой обмен.

Наряду со стимуляцией *синтеза белка* СТГ участвует в регуляции углеводного и жирового обменов. СТГ действует на жировую ткань **липолитически**. Высвобождающиеся в результате жирные кислоты используются в качестве источника энергии для синтеза белков. Кроме того, СТГ увеличивает чувствительность жировых клеток к липолитическому действию катехоламинов. Действие СТГ на *углеводный обмен* является бимодальным: СТГ может непосредственно действовать на В-клетки поджелудочной железы и тем самым стимулировать секрецию инсулина. Таким образом, в *первую фазу* наблюдается *инсулиноподобное действие* СТГ на углеводный обмен. Во *вторую фазу* СТГ действует как *антагонист* инсулина: захват и распад глюкозы тормозятся, запускается глюконеогенез. Эти эффекты совместно с усилением липолиза действуют в противовес уменьшению уровня глюкозы в плазме под действием инсулина. Поэтому СТГ относят также к *диабетогенным гормонам*.

В течение дня **секреция СТГ** относительно сильно колеблется и зависит от приема пищи и особых нагрузок. Уменьшение *уровня глюкозы в плазме* вызывает отчетливый подъем уровня СТГ. На этой регуляции основан *инсулиновый гипогликемический тест*, применяемый в клинике для определения гипофизарной секреции СТГ. Вызываемая инсулином гипогликемия приводит к увеличению секреции СТГ, тогда как высокий уровень глюкозы в плазме подавляет нормальную выработку СТГ. Аминокислоты плазмы, прежде всего *аргинин*, стимулируют секрецию СТГ. Помимо подобной регуляции через продукты обмена веществ многократное увеличение выброса СТГ наблюдается при *физической нагрузке* и при различных формах *стресса*.

Патологические нарушения секреции СТГ проявляются в клинике характерной картиной болезни. Причиной **гипофизарного замедления роста** (низкорослость) является нарушение биосинтеза СТГ. Недостаток СТГ может появиться при интактной функции гипофиза или вследствие общей недостаточности гипофиза (пангипопитуитаризм). В данном случае особую роль играют специфические для гипофиза гены — факторы транскрипции, **Pit-1** и **Prop-1**, в то же время они регулируют эмбриональное дифференцирование и развитие функций клеток, продуцирующих гормон роста, пролактин и ТТГ. Недостаточный рост могут также предопределять нарушения периферического действия СТГ, связанные с синтезом соматомединов, интактностью СТГ или соматомединовых рецепторов. Заместительная терапия с использованием синтезированного с помощью генной инженерии СТГ у пациентов с гипофизарной недостаточностью роста может вызвать дополнительный рост, вплоть до нормальных размеров. Аденомы соматотропных клеток и связанное с ними *перепроизводство СТГ* приводит у людей до полового созревания к громадному росту **(гигантизм)**, а у людей во взрослом состоянии — к ро-

сту еще не окостеневших зон в таких областях, как нос, подбородок, пальцы, кости черепа, а также мягких тканей (например, кардиомегалия). Подобное заболевание называется **акромегалией**. При редком, генетически обусловленном заболевании — *карликовости Ларона* отсутствуют рецепторы к гормону роста. Подобные пациенты имеют карликовый рост, несмотря на нормально высокий уровень СТГ в плазме. При этом концентрации ИФР-1 и ИФР-2 из-за отсутствия влияния СТГ понижены.

86.5.3. Пролактин

Пролактин является важным гормоном управления репродуктивной системой и без посредничества какой-либо эндокринной железы оказывает действие на свои клетки-мишени. Местом его синтеза являются лактотропные клетки гипофиза. У человека пролактин прежде всего действует на молочные железы, в которых стимулирует пролиферацию молочных протоков и управляет лактацией. Пролактин участвует также в регуляции полового созревания и овуляторного цикла.

Биосинтез и высвобождение. Пролактин вырабатывается лакто- или маммотропными клетками, которые составляют 20 - 30 % клеток аденогипофиза (см. рис. 86.8). Это пептидный гормон (содержит 199 аминокислот), молекулярная масса которого около 23 кДа; его аминокислотные цепи связаны тремя дисульфидными мостиками. Последовательность пролактина гомологична последовательности СТГ и хорионического соматомаммотропина*. В период беременности и во время лактации синтез пролактина резко повышается, число и размеры маммотропных клеток увеличиваются. *ТРГ и эстрадиол стимулируют* транскрипцию гена пролактина, *дофамин — тормозит.*

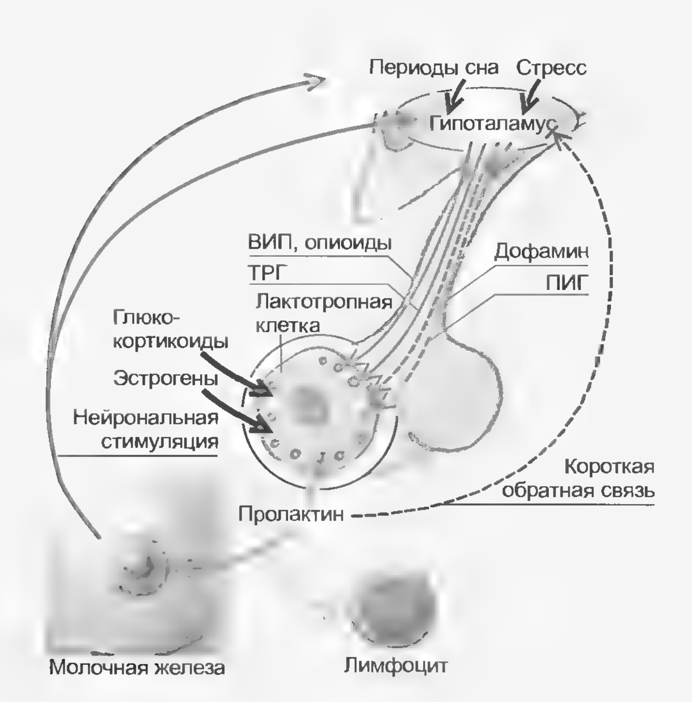


Рис. 86.14. Функция и регуляция пролактина. Усиленный выброс пролактина происходит в ответ на внешние и внутренние раздражения, например при стрессе, а также под влиянием нервной афферентации, идущей от молочной железы при кормлении грудью (см. рис. 86.7). Прямой контроль секреции пролактина с помощью механизма отрицательной обратной связи не известен, однако пролактин может косвенным образом ингибировать собственную секрецию путем торможения обмена дофамина в гипоталамусе (короткий путь обратной связи). ПИГ — пролактинингибирующий гормон, к настоящему времени идентифицирован не полностью

Функции. Пролактин совместно с половыми гормонами и СТГ вызывает рост молочных желез и дифференцировку молочных протоков. Этот эффект особенно выражен во время беременности. В *период лактации* пролактин стимулирует синтез молока и его секрецию. Секреция пролактина во время лактации поддерживается нервными афферентами от сосков груди (см. рис. 86.7). Механизм действия пролактина на клеточном уровне еще не выяснен**. Во всяком случае этот гормон очень быстро индуцирует транскрипцию иРНК для молочного протеина казеина и энзимов, необходимых для синтеза молока.

Пролактин оказывает важное влияние на *женский репродуктивный цикл*. Так, у пациенток с гиперпролактинемией тормозится овуляция. О биологическом значении *пролактина у мужчин* известно немного. Новейшие исследования указывают на то, что пролактин может являться *модулятором иммунологических процессов*. Так, многие иммунокомпетентные клетки имеют пролактиновые рецепторы, и реакция отторжения органа после трансплантации сопровождается повышением уровня пролактина в плазме. При различных формах физических и психических нагрузок также может регулярно наблюдаться четкое повышение уровня пролактина. Биологическая функция этого *«индуцируемого стрессом» пролактина* еще не известна.

Регуляция секреции пролактина. В больших количествах пролактин выделяется во *второй половине ночи*. Ритм секреции не очень четкий циркадный. Секреция пролактина у женщин четко зависит от физиологического статуса ее репродуктивной системы:

низкий уровень пролактина перед половым созреванием;

легкое повышение во время овуляции и в фазе желтого тела;

четкое возрастание секреции пролактина в конце беременности и повышенный уровень пролактина в течение многих недель после родов и во время лактации.

Регуляция высвобождения пролактина — очень сложный процесс, в котором участвуют нейропептиды и трансмиттеры, а также эстрогены (рис. 86.14). Важной функцией контроля является постоянное **торможение секреции пролактина дофамином**, выделяемым нейронами тубероинфундибулярной области гипоталамуса. Ослабление дофаминэргического торможения приводит к возрастанию секреции пролактина. Дофамин действует на D_2-рецепторы лактотропных клеток,

* Или плацентарного лактогена (*прим. ред.*).

** Пролактин, как и СТГ, действует через рецепторы, ассоциированные с тирозинкиназами класса Jakus (JAK-киназы), передача сигнала осуществляется главным образом через семейство STAT-белков. (STAT-Signal Transducers and Activators of Transcription) (*прим. ред.*).

что приводит к торможению системы цАМФ. При производящих пролактин опухолях применяют антагонисты дофамина, которые тормозят также рост самой опухоли. **Стимуляция высвобождения пролактина** происходит под действием других гипоталамических факторов, таких как *ТРГ, ВИП, ангиотензин II* и *эндогенный опиоид*. При гипотиреозе повышается секреция ТРГ и ТТГ, что соответственно вызывает увеличение концентрации пролактина в плазме. Секрецию пролактина стимулирует также высокий уровень эстрогенов в плазме, возможно, путем десенсибилизации дофаминовых рецепторов лактотропных клеток по принципу механизма положительной обратной связи с помощью периферического гормона. Пролактин может сам ингибировать собственную секрецию через короткую петлю обратной связи, усиливая метаболизм дофамина в гипоталамусе. Недавно был открыт дополнительный (помимо дофамина) *пролактинингибирующий гормон* (*ПИГ*), благодаря которому более понятной стала тонкая совместная игра гонадотропин-рилизинг-гормона и пролактина во время менструального цикла. Молекула-предшественник ГнРГ содержит пептидную последовательность, которая обладает сильной ингибирующей пролактин-активностью. Возможно, эта последовательность и является эндогенным ПИГ. Она обозначается как *GAP* (*белок, ассоциированный с ГнРГ*).

Пролактиномы. Опухоли гипофиза в основном эндокринно неактивны (*хромофобная аденома*) или являются аденомами лактотропных клеток, продуцирующих пролактин. *Гиперпролактинемия приводит* у женщин к аменорее и галакторее, у мужчин — к потере либидо и иногда — к гинекомастии. Симптомы этих заболеваний определяются физиологическими функциями пролактина. Повышенная секреция пролактина у кормящих грудью матерей оказывает тормозящее действие на секрецию ЛГ/ФСГ, что приводит к предотвращению овуляции (аменорее), и зачатие в период кормления грудью становится маловероятным.

86.6. ШИШКОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Эпифиз, или так называемая шишковидная железа (glandula pinealis, также corpus pineale, epiphysis cerebri) (см. рис. 86.2), в старых медицинских рукописях описана как орган человека и рассматривалась как «вместилище души» (herophilus; около 300 г. до н.э.). Согласно новейшим биологическим исследованиям эпифиз человека и многих типов животных является существенной составной частью фотонейроэндокринной системы. В пределах этой системы ретиногипоталамические пути передают информацию о продолжительности дня в супраоптическое ядро. В этом ядре эндогенная циркадная активность синхронизуется и передается в эпифиз.

На основании морфологических признаков эпифиз причисляют к органам, находящимся за пределами гематоэнцефалического барьера (см. выше). Гормон эпифиза **мелатонин синтезируется** в клетках эпифиза **из серотонина**. Мелатонин является в высшей степени липофильным веществом, поэтому может беспрепятственно достигать клеток организма.

Мелатонин секретируется в строгом суточном ритме с пиком в ночное время. Возможно, физиологическое значение мелатонина состоит в синхронизации различных биологических процессов (прежде всего касающихся репродуктивной системы) в соответствии с различной интенсивностью света днем и ночью и при изменении времен года. Снижению мелатонина приписывают особое значение в индуцировании полового созревания. Кроме того, существуют сведения о том, что мелатонин оказывает влияние на все гипоталамо-гипофизарные гормоны, а также на иммунную систему.

Разнообразные функции мелатонина, которые ранее принесли ему прозвище «чудо-лекарства», возможно, основаны на механизме его действия в качестве антиоксиданта. Дальнейшие исследования покажут, будет ли этот орган, в течение долгого времени почти забытый, играть значительную роль в физиологии и клинической медицине.

Резюме

1. Гипоталамус осуществляет как нервную, так и гормональную формы влияний. ЦНС контролирует выработку гормонов гипоталамусом, с другой стороны, гипоталамические нейропептиды оказывают влияние на процессы в ЦНС.

2. В крупноклеточных ядрах гипоталамуса синтезируются АДГ и окситоцин, которые с аксонным транспортом поступают в нейрогипофиз, оттуда уже секретируется в кровь. Помимо этого в гипоталамусе синтезируются гипофизотропные гормоны, которые стимулируют (рилизинг) или тормозят (ингибируют) высвобождение гормонов передней доли гипофиза, а также синтезируются пептиды, влияющие на поведенческие процессы. К рилизинг-гормонам относятся КРГ, ТРГ, ГнРГ, соматолиберин; к ингибирующим — соматостатин и ПИГ.

3. Гипофиз состоит из передней (аденогипофиз), промежуточной и задней (нейрогипофиз) долей. Промежуточная доля у человека практически отсутствует. Аденогипофиз вырабатывает гландотропные (АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ) и агландотропные (СТГ, пролактин) гормоны. Гландотропные гормоны управляют периферическими эндокринными железами.

4. СТГ синтезируется в соматотропных клетках гипофиза и секретируется под влиянием соматолиберина гипоталамуса. Соматостатин тормозит секрецию СТГ. Важнейшими функциями СТГ являются регуляция роста и развития организма. В печени СТГ влияет на синтез факторов роста ИФР-1, ИФР-2. Кроме того, он усиливает приток аминокислот в клетку и увеличивает синтез белка, а также оказывает липолитическое действие на клетки жировой ткани.

5. Патология секреции СТГ в фазе роста приводит к низкорослости при недостатке и к гигантизму — при избытке гормона. Во взрослом состоянии появление опухоли, продуцирующей СТГ, сопровождается акромегалией.

6. Пролактин вырабатывается лактотропными клетками гипофиза. Участвует в развитии молочных желез и дифференцировке молочных протоков, в регуляции полового созревания и овуляторном цикле. В период лактации пролактин стимулирует синтез и секрецию молока. Выработка пролактина находится под постоянным ингибирующим контролем основного его гипоталамического гормона – дофамина. Ослабление дофаминергического торможения приводит к возрастанию секреции. Грудное вскармливание рефлекторно подавляет высвобождение дофамина, вызывая увеличение секреции пролактина. Стимуляция высвобождения пролактина происходит под влиянием ТРГ, ВИП, ангиотензина II и эндогенного опиоида.

7. Шишковидная железа является составной частью фотоэндокринной системы. Она выделяет мелатонин – гормон пигментации, который, возможно, синхронизирует различные биологические процессы организма и может оказывать влияние на все гипоталамо-гипофизарные гормоны и иммунную систему.

Вопросы для повторения

1. Опишите морфо-функциональную взаимосвязь гипоталамо-гипофизарной системы.
2. Перечислите все гормоны, которые секретируются гипоталамусом. По какому принципу их можно классифицировать?
3. Какие гормоны выделяет передняя доля гипофиза и каков механизм их секреции?
4. Перечислите способы регуляции секреции гормонов аденогипофиза.
6. Какие гормоны секретируются задней долей гипофиза и какова их роль?
7. Почему АДГ (или вазопрессин), являясь одним и тем же гормоном, может оказывать различное действие?
8. Что такое пролактин? Место его выработки, роль и способ регуляции секреции.



СИСТЕМА «ГИПОТАЛАМУС—ГИПОФИЗ—КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ»: МИНЕРАЛО- И ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Система «гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников» обеспечивает производство **кортизола**, который необходим для многих процессов обмена веществ в нормальных условиях и при внезапных сильных нагрузках (стрессе), физической работе, эмоциональных, умственных нагрузках, а также во время болезней. Секреция кортизола подчиняется четкому суточному ритму. Гормоны и другие сигнальные вещества, участвующие в этой регуляции, их биосинтез и тонкая настройка системы обратной связи хорошо исследованы и могут служить схемой для других нейроэндокринных кругов регуляции (см. рис. 87.10). Управление функцией надпочечников происходит по строгой схеме, существенную роль играет отрицательная обратная связь с участием циркулирующего в крови кортизола.

Успешные исследования в области физиологии надпочечников способствуют совершенствованию лекарственных средств одной из важнейших групп, применяемых современной медициной. Это развитие обусловлено, с одной стороны, множественным действием стероидного гормона **кортизола** на обмен веществ, иммунную систему и на все воспалительные процессы, а с другой стороны — действием **альдостерона** на минеральный обмен. Еще в начале XX в. в учебниках по анатомии можно было найти следующее описание надпочечников: «Неизвестная функция надпочечника избавляет этот орган от затруднительных дополнительных вопросов при изучении науки врачевания».

В следующих подразделах будут представлены функциональные области оси «гипоталамус—гипофиз—надпочечники» и их важнейшие гормоны — КРГ, АКТГ и кортизол. При этом также будут описаны более подробно биосинтез и секреция, а также функции и молекулярно-клеточные механизмы их действия.

87.1. ОБЛАСТЬ ГИПОТАЛАМУСА: НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ, КРГ И АДГ

Секреция АКТГ гипофизом регулируется многими пептидами гипоталамуса и нейротрансмиттерами. Стимулирующее действие оказывают, прежде всего, КРГ (кортиколиберин) и АДГ (антидиуретический гормон), а также норадреналин, ХЦК (холецистокинин), ангиотензин II и ВИП (вазоактивный интестинальный полипептид). Соматостатин оказывает тормозящее действие. КРГ как нейротрансмиттер/нейромодулятор оказывает влияние также на центральное управление автономной нервной системой и на другие процессы ЦНС. Кортизол тормозит синтез и высвобождение КРГ (длинная петля обратной связи).

Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ, кортиколиберин) является пептидом, состоящим из 41 аминокислоты. Он синтезируется в различных ядрах гипоталамуса, прежде всего, в мелкоклеточной части **паравентрикулярных ядер**, а также в стволе мозга и в других областях ЦНС, и во многих периферических органах, таких как легкие, надпочечники и желудочно-кишечный тракт.

Биосинтез КРГ и его секреция из окончаний аксонов в воротную систему гипофиза находятся под множественным контролем со стороны нейронов, имеющих рецепторы к кортикостероидам. Контроль осуществляется с помощью сигналов отрицательной обратной связи, передающихся кортизолом. «Базальная» секреция КРГ зависит от эндогенных ритмов и, возможно, опосредуется связями с расположенным рядом супраоптическим ядром. Особое значение для активации КРГ-нейронов имеют проекции лимбической системы, которой приписывают участие во многих ассоциативных функциях ЦНС, таких как обучение, память и эмоции.

Интересно, что в паравентрикулярных ядрах АДГ и КРГ могут синтезироваться в идентичных клетках. При определенных нагрузках *соотношение АДГ и КРГ* меняется. На клетки гипофиза КРГ и АДГ действуют синергично (рис. 87.1): КРГ активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу А, а АДГ — через систему фосфатидилинозитолов — протеинкиназу С. Оба нейропептида стимулируют высвобождение гормонов семейства ПОМК из секреторных гранул (см. далее) и оказывают влияние на синтез, активируя гены, ответственные за синтез ПОМК.

Наряду с гипофизотропным действием на ПОМК-клетки, КРГ занимает ключевое положение в координировании многих процессов ЦНС, связанных с ответом организма на *стресс*. Происходит возбуждение центров симпатической нервной системы, возрастают концентрации адреналина и норадреналина в крови, тогда как процессы пищеварения и сексуальное поведение (у животных) тормозятся (рис. 87.2 и 87.10). Существует предположение, что нарушение функции КРГ играет особую роль в патогенезе *эндогенной депрессии и нервной анорексии*.

87.2. ОБЛАСТЬ ГИПОФИЗА: ПРООПИОМЕЛАНОКОРТИН (ПОМК) И ЕГО ГОРМОНЫ (АКТГ, β-ЭНДОРФИН, МСГ)

ПОМК является продуктом кортикотропных клеток аденогипофиза, из которого в результате посттрансляционных процессов образуются: главный продукт — АКТГ, а также α- и γ-МСГ, β-эндорфин и дру-

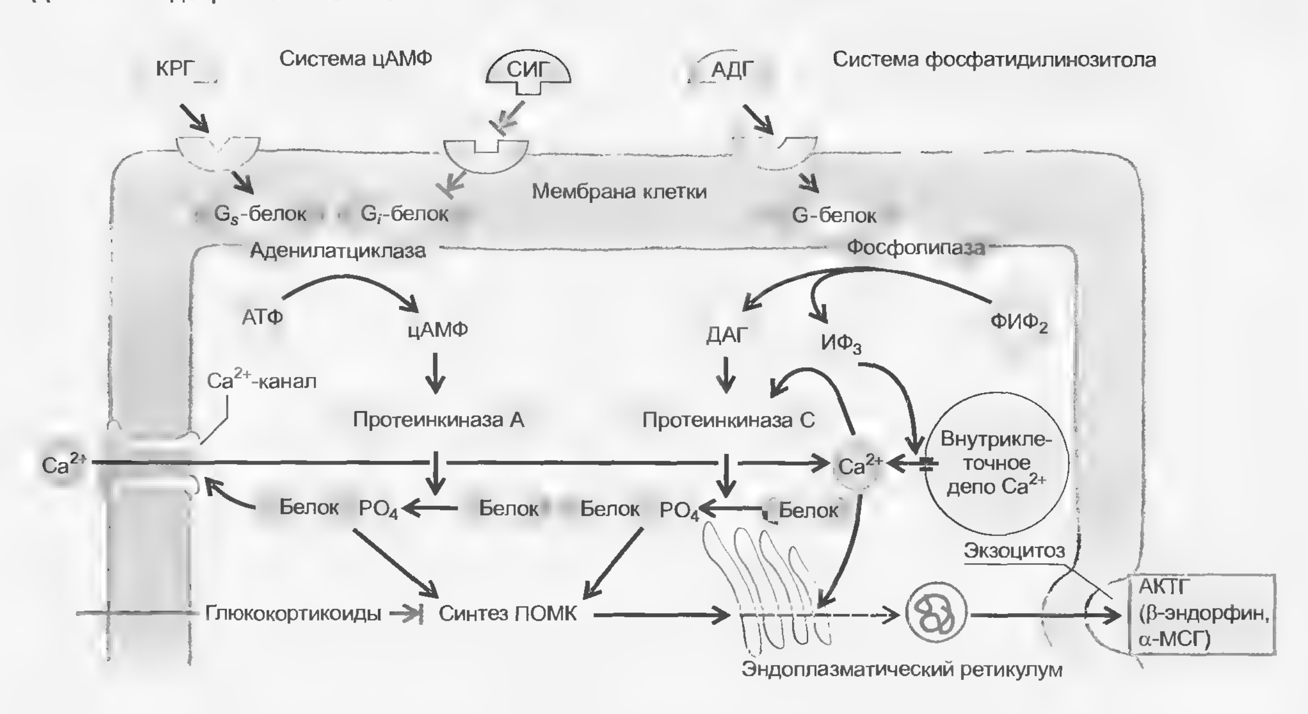


Рис. 87.1. Регуляция синтеза и высвобождения ПОМК-пептидов в клетке аденогипофиза. Важным стимулятором является КРГ (цАМФ как вторичный мессенджер), действующий совместно с антидиуретическим гормоном (АДГ), активирующим систему фосфатидилинозитолов. На секрецию АКТГ оказывают дополнительное влияние различные другие факторы, как гипоталамические (например, торможение с помощью СИГ), так и гипофизарные. Процессы торможения синтеза и высвобождения ПОМК-пептидов главным образом находятся под влиянием глюкокортикоидов (отрицательная обратная связь)

гие пептиды. АКТГ прежде всего управляет ферментами синтеза глюкокортикоидной системы надпочечников. АКТГ обладает также липолитическим действием и усиливает пигментацию кожи.

АКТГ синтезируется **кортикотропными клетками**, которые составляют примерно 3 % всех клеток аденогипофиза (см. рис. 86.8). Поскольку из молекулы-предшественника АКТГ, проопиомеланокортина (ПОМК), могут образовываться и два других активных гормона – α-МСГ* и β-эндорфин, – было бы более правильным переименовать эти клетки в **ПОМК-клетки**. АКТГ играет решающую роль в продукции кортизола в коре надпочечников. Функции двух других пептидов на периферии тела человека еще не выяснены.

Биосинтез и высвобождение. Процессы биосинтеза образующихся из ПОМК пептидов более подробно представлены на рис. 87.3. Синтез АКТГ здесь описан более детально, поскольку он является наиболее типичным для других пептидных гормонов. ПОМК является наиболее исследованным белком-предшественником в молекулярной эндокринологии. Особенно интересно то, что в данном случае из одного предшественника образуются, по крайней мере, три гормона, обладающие различными биологическими функциями. Ген ПОМК экспрессируется как в клетках передней доли гипофиза, так и в ЦНС, прежде всего в n. arcuatus, а также в мозговом веществе надпочечников, в половых железах и в эпителии бронхов.

Ген, ответственный за синтез ПОМК, находится во 2-й хромосоме человека. Он имеет три экзона, самый большой из которых кодирует для всех биологически активные пептиды и главную область N-конца пропептида. Через промежуточный этап первичного продукта транскрипции РНК (на рис. 87.3 не показан) путем вырезания интрона (сплайсинг) и выделения терминальной области образуется «зрелая» иРНК. Эта иРНК, проходя через поры в ядерной оболочке, попадает в цитоплазму. Для ПОМК, как и для всех пептидных гормонов, характерна трансляция длинной (около 25—35 аминокислот) *сигнальной последовательности*. С помощью сигнальной последовательности белок-предшественник ПОМК проходит в эндоплазматический ретикулум. В нем сигнальная последовательность отщепляется, в результате чего из коротко живущего препропептида образуется пропептид ПОМК. Этот пропептид в микровезикулах транспортируется в цис-часть комплекса Гольджи, где внутри секреторных гранул расщепляется прогеиназами на пептидные фрагменты. Этот процесс, обозначаемый как **посттрансляционный процессинг**, отличается в разных тканях. Возможно, причиной такой тканевой специфичности является различие активности ферментов в секреторных гранулах.

Главным продуктом ПОМК-клеток **аденогипофиза** является **АКТГ**. Кроме того, в результате расщепления основных аминокислот образуются фрагменты γ-ЛТ (липотропин) и β-эндорфин, а также более крупный фрагмент N-конца (16 кДа-пептид). В **промежуточной доле** гипофиза и в **мозге** происходит дополнительное изменение ПОМК-пептидов. Так, от N-конца АКТГ

* α-МСГ принимает участие в регуляции жирового обмена (*прим. ред.*).

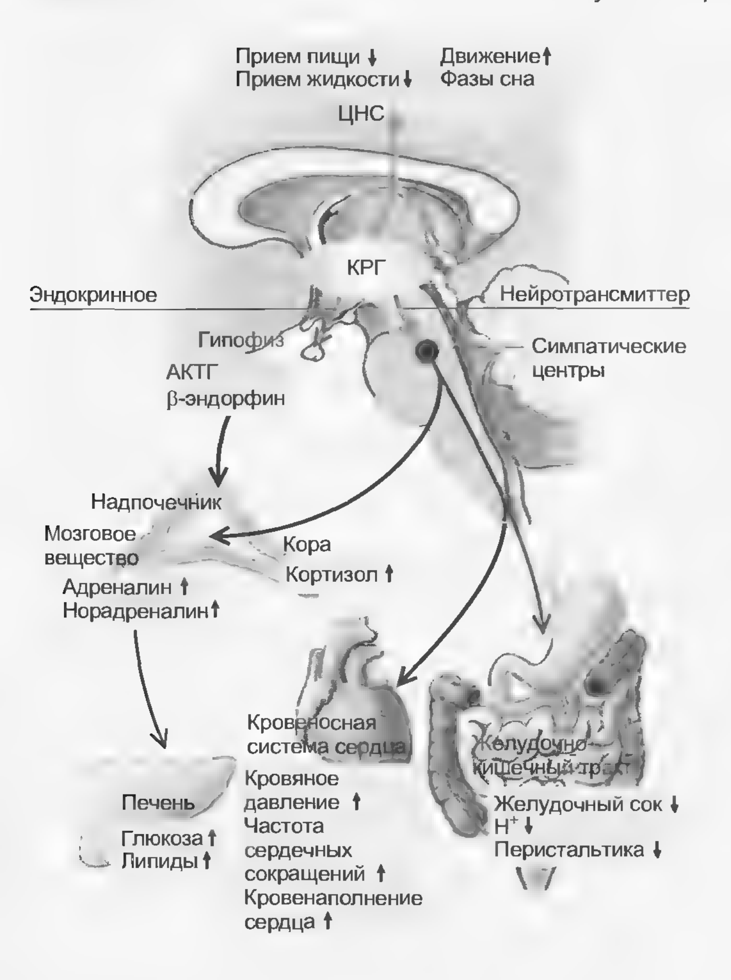


Рис. 87.2. Множественное действие КРГ. КРГ действует в ЦНС как нейротрансмиттер/нейромодулятор и участвует также в управлении центрами вегетативной нервной системы. Действуя в качестве рилизинг-гормона для АКТГ, КРГ является, таким образом, важным фактором управления многими реакциями организма при стрессе

отщепляется последовательность 1—13, дополнительно ацетилируется и амидируется. Образующийся в результате **α-МСГ** (меланоцитостимулирующий гормон) оказывается с обеих сторон пептидной цепочки защищенным от действия экзопептидаз (Ac-ACTH-1-13-NH_2). С-конец АКТГ 19-39 называется **CLIP** (АКТГ-подобный пептид промежуточной доли). В других участках молекулы ПОМК также происходит отщепление биологически активных пептидов и их модификация. Таким образом возникают γ- и β-МСГ, ацетилированный β-эндорфин.

Посттрансляционные процессы имеют также значение для физиологии, поскольку могут появиться дополнительные пептиды со специфическим профилем действия. Насколько структура ПОМК-пептидов определяет их действие, демонстрируют следующие интересные примеры (см. рис. 87.3).

Самой исследованной и значимой является последовательность **АКТГ 1-39**. Именно она оказывает действие на кору надпочечников (см. далее). Внутри самой молекулы АКТГ специфические последовательности отвечают за определенные частные функции: **АКТГ 1-13** за активность МСГ, **4-9** – за нейромодуляторные эффекты в ЦНС, **1-24** – за биологическую активность в коре надпочечников и жировых клетках, **25-39** – за видовую специфичность. Самая биологически важная аминокислотная последовательность **АКТГ 1-24** идентична у всех исследованных позвоночных.

Аминокислотная последовательность, соответствующая **АКТГ 4-9**, встречается в молекуле ПОМК три раза. Она же содержится в α-, β- и γ-МСГ. Эта последовательность представляет особый интерес для современной нейробиологии тем, что доказано ее участие в процессах обучения у подопытных животных. У человека АКТГ 4-9, вероятно, влияет на избирательное внимание.

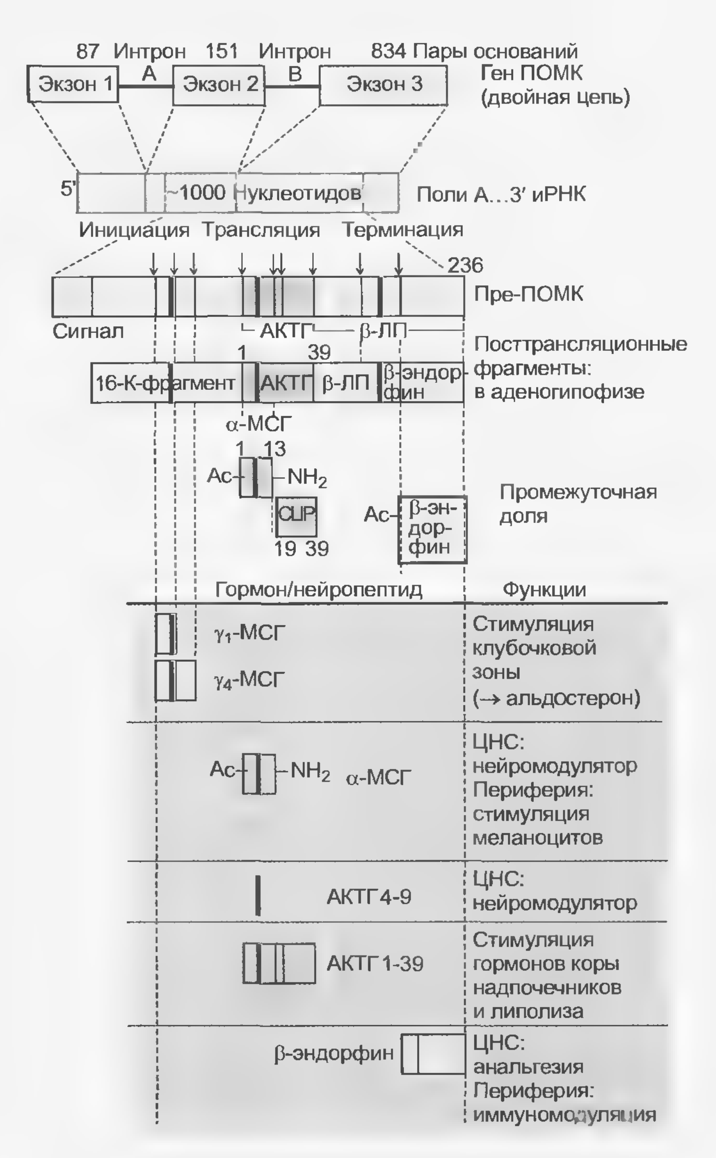


Рис. 87.3. Биосинтез ПОМК-пептидов. Представлены отдельные структуры и этапы, начиная от гена и до биологически активных конечных продуктов. Внизу представлены известные к настоящему времени структурно-функциональные связи для отдельно взятых участков последовательности. Определенный структурный домен ПОМК-пептида отвечает за конкретную часть функции пептида. Стрелками обозначены участки пропептида, в которых с помощью эндопептидаз происходит отщепление гормонов. В гормоне три раза встречается одинаковая последовательность, которая соответствует АКТГ 4-9, она обозначена темно-фиолетовым цветом

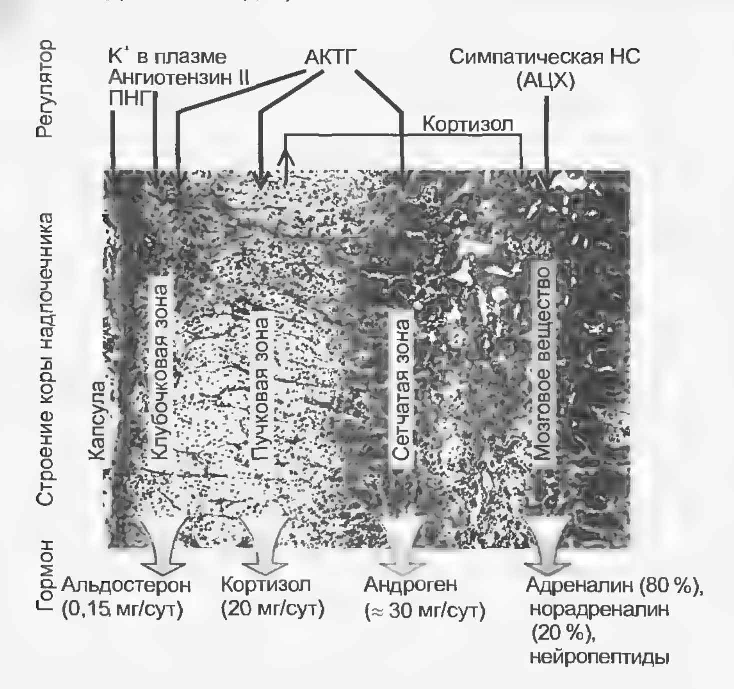


Рис. 87.4. Строение и функции надпочечника. Три слоя коры надпочечников имеют характерный набор ферментов, которые обеспечивают синтез специфических конечных продуктов: минералокортикоидов, глюкокортикоидов и андрогенов (см. рис. 87.6). АКТГ стимулирует образование всех кортикоидов, однако минералокортикоиды в основном находятся под контролем ангиотензина II. Мозговое вещество надпочечников находится под управлением нервной системы. Кортизол через кровеносную систему надпочечника попадает в мозговое вещество и усиливает выброс адреналина

Были обнаружены **АКТГ/МСГ-рецепторы** (меланокортиновые рецепторы-**МК-Р**), обладающие исключительной специфичностью к АКТГ (МК-Р2) или меньшей специфичностью к α-МСГ, γ-МСГ или АКТГ-пептидам (МК-Р1, МК-Р3-5). Рецепторы МК-Р1 и МК-Р3-5 встречаются прежде всего в клетках мозга, что указывает на то, что ПОМК-пептиды являются важными нейропептидами ЦНС. Недавно был открыт белок (агути), который является эндогенным антагонистом некоторых АКТГ/МСГ-рецепторов.

У многих позвоночных и амфибий **α-МСГ** синтезируется в аденогипофизе или в промежуточной доле гипофиза. (У человека α-МСГ обнаруживается в гипоталамусе. На более раннем, эмбриональном этапе развития — в промежуточной доле гипофиза.) МСГ вызывает пигментацию, распределяя пигмент меланин в меланоцитах. В гипоталамусе α-МСГ действует как нейропептид (через МК-Р4), противодействуя нейропептиду Y в механизме развития анорексии.

Бета-эндорфин является важным эндогенным опиоидом. Он образуется после отщепления от ПОМК концевой последовательности из 31 аминокислоты. На N-конце он содержит последовательность метэнкефалина, которая, однако, не отщепляется от β-эндорфина и не становится самостоятельным пептидом. АКТГ и β-эндорфин совместно синтезируются и также совместно выделяются. На периферии β-эндорфин оказывает, по-видимому, десенсибилизирующее действие на болевые рецепторы. Поскольку у многих лимфоцитов есть рецепторы к опиоидам, β-эндорфин, вероятно, действует на периферии и как иммуномодулятор.

Функции АКТГ. АКТГ регулирует синтез и секрецию кортикостероидов, особенно, *глюкокортикоида* в пучковой зоне коры надпочечников (рис. 87.4). Клеточный механизм действия АКТГ известен лишь частично. После связывания со специфическим, постоянно находящимся в мембране рецептором происходит цАМФ-зависимая активация генов и «запускается» регуляция синтеза некоторых важных для производства стероидов ферментов. Прежде всего, АКТГ стимулирует лимитирующий этап биосинтеза — отщепление боковой цепи от холестерина — и, тем самым, стимулирует *синтез прегненолона* (рис. 87.5). Однако эта реакция зависит не только от системы цАМФ. Синтез прегненолона особенно важен для экстренных реакций организма. С его помощью образуется достаточное количество молекул-предшественниц, необходимых для дальнейших (только частично зависимых от АКТГ) этапов биосинтеза кортизола.

Важнейшие, экстраадреналовые *функции* АКТГ у человека состоят в *стимуляции липолиза* (путем активации аденилатциклазы в жировых клетках), а также

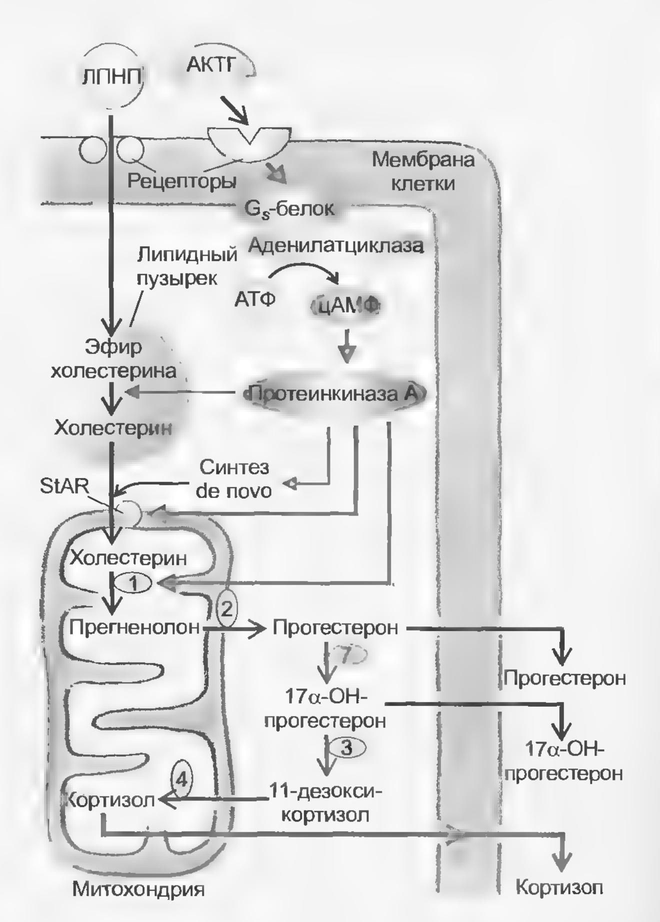


Рис. 87.5. Действие АКТГ на синтез кортикоидов. Синтез кортикоидов происходит в различных частях клетки. Самым важным этапом (1) является превращение холестерина в прегненолон в митохондриях с помощью десмолазы. Следующий затем каскад реакций синтеза стимулируется с помощью АКТГ. При достаточном количестве прегненолона эти реакции протекают и без влияния АКТГ (ферменты этапов 2—4 и 7, см. рис. 87.6)

в усилении *пигментации кожи* за счет повышения синтеза меланина в меланоцитах и ускорения транспорта пигмента в клетки эпидермиса.

Сильная пигментация кожи и некоторых слизистых оболочек при повышенной секреции АКТГ является в **клинике** важным диагностическим признаком первичной недостаточности коры надпочечников при *болезни Аддисона* и при некоторых *бронхиальных карциномах*, которые паранеопластическим образом вырабатывают большие количества АКТГ.

87.3. ГОРМОНЫ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (КОРТИКОСТЕРОИДЫ): АЛЬДОСТЕРОН, КОРТИЗОЛ, АНДРОГЕНЫ

Кора надпочечников морфологически и функционально состоит их трех слоев (см. рис. 87.4). В клубочковой зоне образуются минералокортикоиды (прежде всего альдостерон), в пучковой зоне — глюкокортикоиды (прежде всего кортизол) и в сетчатой зоне — андрогены (прежде всего дегидроэпиандростерон). Все кортикостероиды, или коротко кортикоиды, образуются из предшественника холестерина. Эти различные биологически активные конечные продукты синтезируются из холестерина с помощью специфических ферментативных систем. Основные типы действия трех групп кортикоидов обозначены уже в их названиях: минералокортикоиды повышают реабсорбцию Na^+ и выделение K^+ в почках. Глюкокортикоиды оказывают важное действие почти на все процессы обмена веществ. Андрогены действуют как мужские половые гормоны и являются веществами — предшественниками эстрогенов. В крови кортикоиды связываются со многими транспортными белками. Механизм их действия состоит во влиянии на трансляцию* после связывания стероида со своим специфическим внутриклеточным рецептором клетки-мишени. Секреция глюкокортикоидов и андрогенов контролируется гипофизарным гормоном АКТГ, тогда как уровень минералокортикоидов главным образом регулируется ренин-ангиотензиновой системой. В клинике при многих исследованиях применяются синтетические кортикоиды и антагонисты альдостерона. Нарушения функции коры надпочечников могут привести к тяжелым заболеваниям (болезни Аддисона, синдрому Кушинга).



* И транскрипцию (*прим. ред.*).

Биосинтез трех самых важных кортикоидов будет представлен только коротко и подробнее его следует изучить по учебникам биохимии. В данном разделе акцент делается на обсуждение действия глюкокортикоида кортизола, тогда как механизм действия минералокортикоида альдостерона будет представлен далее.

87.3.1. Синтез кортикоидов из молекул-предшественников

Предшественником всех кортикоидов является **холестерин**. Основной источник холестерина — циркулирующие в крови липопротеины. Кроме того, в коре надпочечников холестерин образуется из ацетил-коэнзима А. Большинство ферментов, необходимых для биосинтеза кортикостероидов, принадлежат к большому семейству *цитохром-p450*-зависимых оксигеназ смешанного типа, которые катализируют различные процессы гидроксилирования молекул-предшественников. Решающей реакцией, лимитирующей скорость синтеза, является трехэтапное *превращение холестерина в прегненолон*. В ходе этого превращения в митохондриях сначала происходит гидроксилирование по трем положениям, а затем отщепление боковой цепочки от C_{20}-, после C_{20}- и C_{22}- гидрокарбоксилирования под действием **десмолазы** (цитохром- p450scc [side-chain cleavage]). Необходимый для этих превращений транспорт холестерина к внутренним мембранам митохондрий стимулирует недавно открытый белок (StAR, быстрый стероидогенный регуляторный белок), который быстро синтезируется под влиянием АКТГ. На рис. 87.6 представлены этапы синтеза и участвующие в нем фермен-

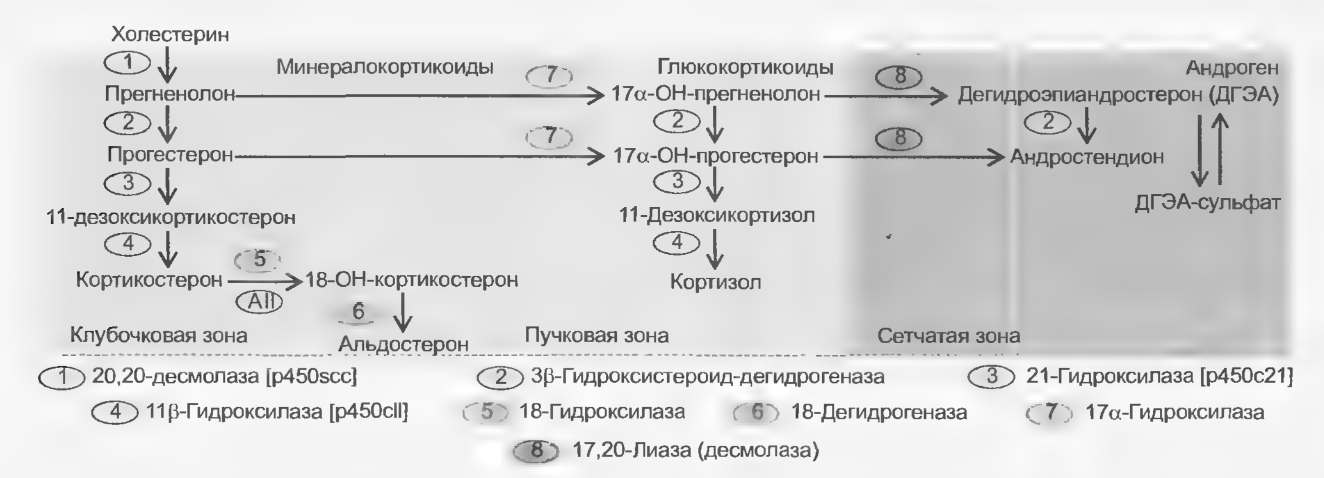


Рис. 87.6. Синтез кортикоидов. Ферменты 5 и 6 являются специфическими для синтеза альдостерона и соответственно содержатся в клубочковой зоне, фермент № 7 характерен для пучковой зоны (образование кортизола) и № 8 — для сетчатой зоны

ты. **Кортизол** составляет 95 % глюкокортикоидной активности человека, а **кортикостерон** — 5 % (у некоторых лабораторных животных, например грызунов, это соотношение является обратным). Основным представителем андрогенов сетчатой зоны коры надпочечников является **дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С)**; также в очень небольших количествах синтезируются тестостерон и эстрогены.

Синтез альдостерона в клубочковой зоне идентичен синтезу кортизола в пучковой зоне до этапа образования кортикостерона. Специфическим этапом синтеза альдостерона является оксидирование метильной группы у атома C_{18}. Альдостерон синтезируется и высвобождается после *стимуляции ангиотензином II* и при *гиперкалиемии*, причем АКТГ и, возможно, другие ПОМК-пептиды оказывают дополнительные эффекты. *Предсердный натрийуретический гормон* (*ПНГ*) является антагонистом ангиотензина II и поэтому прямым или косвенным образом тормозит секрецию альдостерона.

На всех этапах сложного каскада реакций синтеза гормонов надпочечников могут происходить патологические нарушения вследствие различных дефектов ферментов. Самым известным примером дефектов ферментов является **врожденная гиперплазия коры надпочечников**. Открытие различных ферментов, важных для биосинтеза кортикоидов, стало возможным, прежде всего, благодаря редким, но очень характерным заболеваниям. При различных формах врожденной гиперплазии коры надпочечников выработка кортизола понижена. Это компенсаторно приводит к сильному увеличению секреции АКТГ. В результате происходит патологическая стимуляция секреции всех кортикоидов, синтез которых не был нарушен, например, андрогенов. Особенно сильно страдают пациенты, у которых вследствие дефектов ферментов заторможен также синтез альдостерона, в результате чего может возникнуть опасная для жизни **потеря натрия**. Врожденные дефекты ферментов особенно заметны у новорожденных женского пола: повышенный уровень андрогенов, вырабатываемых надпочечниками, вызывает **маскулинизацию** наружных половых органов. Применение *заместительной терапии* глюкокортикоидами у таких пациентов позволяет затормозить усиленную секрецию АКТГ, что нормализует синтез нежелательных факторов (особенно андрогенов).

В течение 15 – 30 мин после стимуляции с помощью АКТГ кортикоиды секретируются непосредственно в кровяное русло. К настоящему времени для стероидных гормонов не известен механизм транспорта или запасания с помощью секреторных гранул.

87.3.2. Транспортные белки защищают кортикоиды в крови

После секреции более 90 % кортикоидов связывается с транспортными белками плазмы (*кортизолсвязывающий глобулин плазмы*, он же *транскортин*) или с **альбумином**. Конформационные изменения связывающих белков, происходящие, например, в местах воспалений, приводят к высвобождению кортизола. Альдостерон, по сравнению с кортизолом, связывается с белком менее прочно. Кортикоиды **выделяются** через почки. Перед этим в печени происходит их инактивация: кольцо А стероидной молекулы восстанавливается и они затем превращаются в глюкурониды. Определение различных метаболитов кортикоидов в моче пациентов является важным методом диагностики функциональных нарушений коры надпочечников.

87.4. ФУНКЦИИ КОРТИКОИДОВ

Кортикоиды, вследствие своей липофильности, диффундируют через мембрану клеток-мишеней. Как показывают результаты новейших исследований, возможно, они попадают в клетку также с помощью специфических постоянно находящихся в мембране рецепторов. Внутри клетки кортикоиды связываются со специфическими **рецепторами** цитозоля и, прежде всего, ядра клетки. Эти рецепторы принадлежат к суперсемейству активируемых лигандами белков, которые после связывания со специфическими последовательностями ДНК активируют транскрипцию (см. рис. 88.8). Для минералокортикоидов специфическим является **тип I** рецепторов, а для глюкокортикоидов – **тип II** (см. рис. 88.9). Такие рецепторы обнаружены в почках (тип I), в печени (тип II), во многих других системах органов и в мозге. Специфичность рецепторов не является абсолютной, и глюкокортикоиды природного происхождения в повышенных концентрациях могут действовать как минералокортикоиды. Однако существуют высокоспецифические синтетические глюкокортикоидные препараты (например, дексаметазон), которые не имеют минералокортикоидного эффекта.

Интересно, что специфичность минералокортикоидных рецепторов зависит от активности в клетках-мишенях фермента 11β-гидроксистероиддегидрогеназы. С помощью этого фермента происходит дегидрирование важной для связывания с рецептором β-ОН-группы у атома C_{11} с превращением в кетогруппу, в результате чего такой кортикоид, как кортизол, не оказывает действия на рецептор. Строение молекулы альдостерона препятствует такому дегидрированию, и альдостерон может связываться с рецептором. Ингибирование этой дегидрогеназы (например, в результате чрезмерного потребления лакрицы) приводит к множественным минералокортикоидным дефектам, поскольку начинают действовать также и глюкокортикоиды, а у человека в значительно больших концентрациях они действуют как альдостерон.

87.4.1. Глюкокортикоиды (кортизол) — регуляторы жизненно важных функций

Глюкокортикоиды оказывают влияние на обмен углеводов, жиров и белков. Они действуют на определенные системы органов и на мозг.

Действие на обмен веществ. В печени глюкокортикоиды участвуют в *глюконеогенезе* из аминокислот, откуда и происходит их название. Наряду с этим тормозится транспорт глюкозы и ее расход. Эти механизмы приводят к повышению уровня сахара в крови и таким образом глюкокортикоиды могут оказывать *диабетогенное* действие. Глюкокортикоиды расщепляют белки и, таким образом, *катаболически* действуют на мышцы, лимфатическую ткань, кожу и кости. Высвобождающиеся в результате аминокислоты используются в печени для глюконеогенеза. Другим источником энергии являются свободные жирные кислоты, высвобождаемые из жировой ткани в результате *липолитического* действия кортизола. Кроме того, тормозится утилизация глюкозы в жировых клетках и, тем самым, тормозится липогенез.

Минеральный обмен. При высоких концентрациях глюкокортикоидов натрий в почках задерживается, а калий усиленно выделяется (под действием альдостерона).

Глюкокортикоиды тормозят множество **иммунных процессов**. Они вызывают уменьшение тимуса и лимфатических узлов. Они снижают число циркулирующих эозинофильных и базофильных гранулоцитов и лимфоцитов. Они ослабляют клеточный иммунитет и блокируют высвобождение и действие большинства цитокинов. При более длительном терапевтическом применении глюкокортикоиды тормозят также продукцию антител.

Глюкокортикоиды тормозят все **воспалительные процессы**. Эта функция, вероятно, опосредуется торможением высвобождения цитокинов и синтеза производных арахидоновой кислоты, таких как простагландины. Под действием кортизола экспрессируется белок, «липокортин», или «липомодулин», который инактивирует фермент синтеза — фосфолипазу A_2.

Глюкокортикоиды усиливают действие ряда важных эндогенных сигнальных веществ. Это называется **пермиссивным эффектом**. Так, чувствительность **адренорецепторов** к катехоламинам и другим вазоконстрикторам под действием глюкокортикоидов значительно возрастает. То же наблюдается и при действии катехоламинов на жировые клетки. Глюкокортикоиды паракринным путем стимулируют также синтез катехоламинов в соседнем, мозговом веществе надпочечников, индуцируя ферменты на всех этапах биосинтеза, особенно на характерном для адреналина этапе синтеза. Действие двух систем надпочечников — кортикоидов и катехоламинов как бы накладывается друг на друга. Такое наложение происходит и при осуществлении многих других важных функций организма (рис. 87.7 и 87.10).

В нейроэндокринной системе глюкокортикоиды участвуют не только в механизме обратной связи, но и оказывают другие эффекты на **центральную нервную систему**. Они повышают восприимчивость к акустическим, тактильным, обонятельным и вкусовым раздражениям. По-видимому, они влияют на возникновение эмоций и у лабораторных животных при хроническом воздействии, ускоряют процессы старения ЦНС, прежде всего гиппокампа.

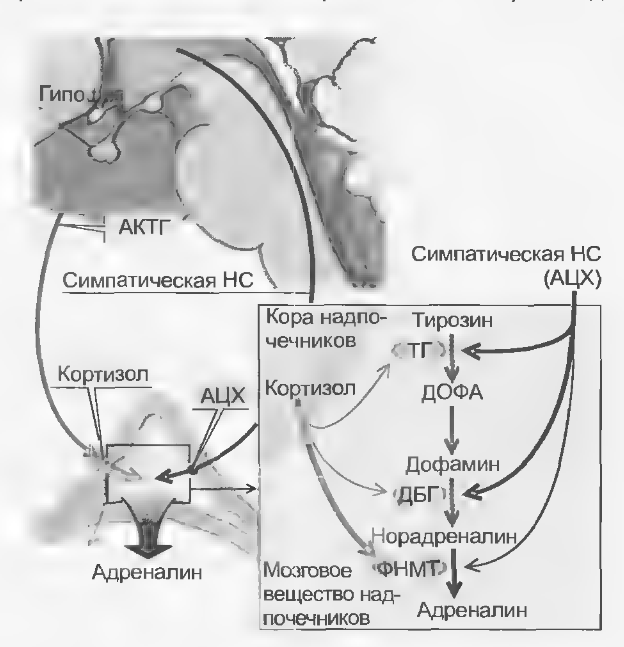


Рис. 87.7. Паракринное действие кортизола на синтез катехоламинов в мозговом веществе надпочечников. Важный этап синтеза от тирозина к ДОФА главным образом зависит от высвобождения ацетилхолина (АЦХ) из преганглионарных симпатических волокон. Характерный для мозгового вещества надпочечников этап метилирования норадреналина, приводящий к образованию адреналина, главным образом стимулируется паракринным эффектом кортизола. ТГ — тирозингидроксилаза, ДБГ — дофамин-β-гидроксилаза, ФНМТ — фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза

Все клетки тела имеют рецепторы к глюкокортикоидам. Поэтому в каждом конкретном случае действие глюкокортикоидов зависит от специфических функций этих клеток: в почках усиливается *гломерулярная скорость фильтрации*, в *костной ткани* происходит *распад* или, наоборот, тормозится строительство костей. Катаболическое действие на белки особенно проявляется в *мышцах* и костях. Кроме того, происходит уменьшение количества фибробластов и синтеза коллагена в *соединительной ткани*.

Для клинической медицины особенно важно учитывать множественность влияний кортизола. Особенно это относится к широко распространенной терапии глюкокортикоидами при неэндокринных заболеваниях, а также диагностике и терапии патологических нарушений секреции кортизола.

Применение стероидных гормонов в клинике. Высокоспецифические глюко- и минералокортикоиды можно синтезировать путем изменения молекулы стероида. Глюкокортикоиды имеют широкий спектр применения в терапии: *заместительная терапия* при эндокринных заболеваниях, лечение *воспалений* (ревматизм), подавление реакции отторжения при пересадках органов, блокада избыточных *иммунных процессов* (например, аллергия) и химиотерапия некоторых *злокачественных опухолей молочной железы*. Любое применение этих стероидов связано с риском усиленных побочных эффектов. Поскольку в большин-

стве случаев речь идет о тяжелых основных заболеваниях, побочное действие приходится принимать в расчет. Это действие является следствием активации глюкокортикоидных рецепторов и поэтому демонстрирует весь спектр воздействия этих гормонов. Опасное осложнение при лечении глюкокортикоидными препаратами может появиться вследствие слишком быстрой отмены лечения. Влияние медикаментозных препаратов на секрецию АКТГ по механизму отрицательной обратной связи может привести собственно к атрофии и вторичной недостаточности коры надпочечников, а в тяжелых случаях — к кризу болезни Аддисона (гипоадреналовый криз).

87.4.2. Мужские половые стероиды — андрогены

Основной андроген надпочечников — **дегидроэпиандростерон** (ДГЭА, см. рис. 87.6). Ежедневно производится около 30 мг этого гормона и в основном он содержится в форме сульфата. ДГЭА является относительно слабо действующим мужским половым стероидом. В своих тканях-мишенях с помощью ферментов он частично превращается в **тестостерон**, **дигидротестостерон** и **эстрогены**. У женщин андрогены надпочечников составляют основную долю мужских половых гормонов, небольшая часть которых синтезируется в яичниках. С возрастом производство ДГЭА сокращается примерно на 30 %.

87.4.3. Регуляция выведения калия и натрия минералокортикоидами (альдостероном)

Функции главного представителя минералокортикоидов, альдостерона, в почках (и в ободочной кишке) и его регуляция через ренин-ангиотензиновую систему рассмотрены в гл. 13.

87.4.4. Синдром Кушинга и болезнь Аддисона

Продолжающаяся длительное время избыточная секреция кортизола приводит к тяжелому заболеванию — **гиперкортицизму** (также называемому **синдромом Кушинга**). При этом в высшей степени выражены все перечисленные варианты действия кортизола: гипергликемия с диабетической картиной обмена веществ, гипертония с гипернатриемией и гипокалиемией, остеопороз, как следствие потери кальция и катаболизма, атрофия мышц и характерное распределение жира (лунообразное лицо, ожирение туловища) как следствие катаболических эффектов кортизола.

Причинами заболевания могут быть увеличенная продукция АКТГ *гипофизарными микроаденомами* (синдром Кушинга) или *автономная выработка гормонов* злокачественными опухолями надпочечников (см. рис. 87.11). Если причиной является гипофиз, концентрация АКТГ в плазме увеличена, циркадный ритм секреции кортизола повышен. Долговременная стимуляция надпочечников с помощью АКТГ приводит к двусторонней **гиперплазии**. Наряду с кортизолом патологически усиливается также выработка и выброс андрогенов надпочечниками. Эффекты андрогенов у пациенток женского пола с синдромом Кушинга часто являются первыми клиническими признаками заболевания. Когда причиной гиперкортицизма является аденома надпочечников, уровень АКТГ в плазме очень низкий, аденома (или карцинома) вырабатывает свои стероиды без контроля АКТГ (автономно). Пациентов можно вылечить с помощью нейрохирургического удаления опухолей гипофиза или адреналэктомии. Без оперативного вмешательства гиперкортицизм в экстремальных случаях приводит к смертельному исходу. Не редкая, особая форма синдрома Кушинга вызывается паранеопластическим синтезом АКТГ в некоторых злокачественных опухолях, прежде всего в мелкоклеточных бронхиальных карциномах.

При разрушении обоих надпочечников, вызываемом в основном аутоиммунными процессами, говорят о **первичной недостаточности надпочечников** или **болезни Аддисона** (см. рис. 87.11). Клиническая картина этого заболевания характеризуется отсутствием всех кортикостероидов. Недостаток минералокортикоидов приводит к гипонатриемии, гиперкалиемии и к нереспираторному ацидозу. Пациенты ослаблены и легко утомляются. Даже ограниченные дополнительные нагрузки на водный и электролитный баланс, например при потоотделении, температуре или диарее, могут привести к так называемому гипоадреналовому кризу, который характеризуется угрожающим жизни шоковым состоянием. В результате отсутствия механизма отрицательной обратной связи, вызываемого кортизолом, отчетливо повышается секреция АКТГ. Вследствие этого из-за способности молекулы АКТГ частично выполнять функции МСГ, происходит характерная сильная пигментация кожи и слизистых оболочек. В наше время болезнь Аддисона лечится заместительными синтетическими препаратами кортизола и иногда дополнительным применением минералокортикоидов. Такую терапию необходимо проводить пожизненно.

Самые важные функциональные тесты, применяемые для диагностики и дифференциальной диагностики нарушений секреции кортизола, представлены на рис. 87.11.

87.5. МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Базальная секреция. Секреция кортизола осуществляется постоянно в соответствии с циркадным ритмом с секреторными эпизодами: частота и амплитуда выбросов выше рано утром, а в течение дня происходит их снижение. В *состоянии покоя* кортизол в основном секретируется в течение примерно 6 ч в начале дня,

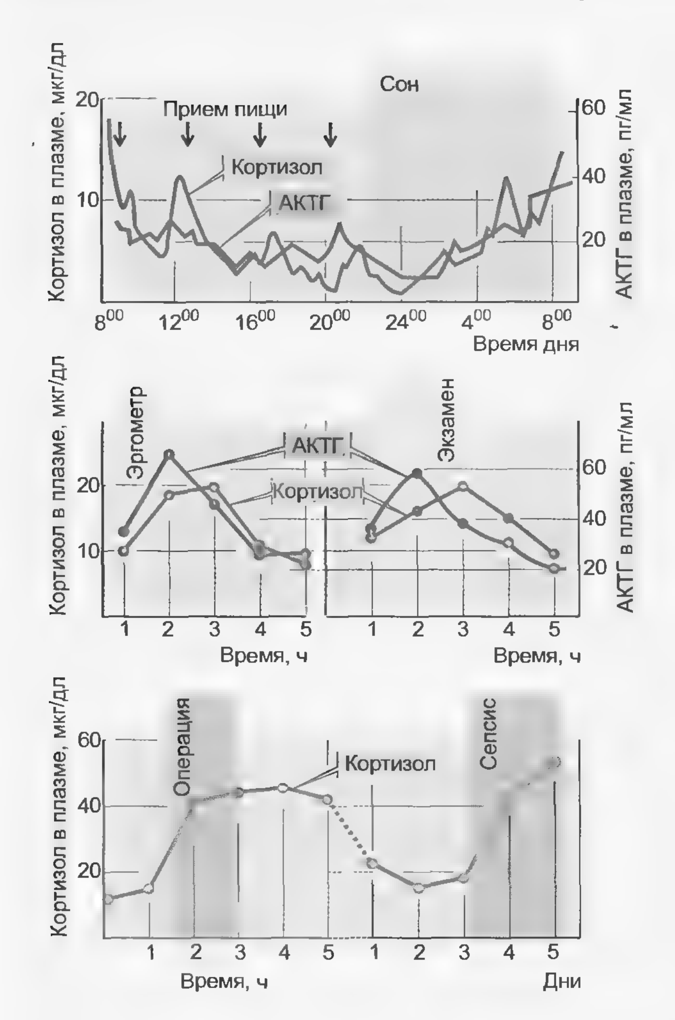


Рис. 87.8. АКТГ и секреция кортизола в покое и при нагрузках. В обычных условиях (вверху) секреция АКТГ и кортизола подчиняются циркадному ритму с нерегулярными секреторными выбросами, которые усиливаются в утренние часы. Секрецию стимулирует физическая работа (например, велоэргометр) или психические нагрузки (например, экзамены). Тяжелые острые нагрузки или заболевания приводят к заметному повышению секреции кортизола, которое в зависимости от длительности заболевания может удерживаться продолжительное время

в последующие 18 ч система практически неактивна. В середине дня достаточно регулярно происходит дополнительная секреция кортизола, связанная с приемом пищи (рис. 87.8). Начало утренней секреции кортизола соответствует характерным для пробуждения фазам ЭЭГ. Суточный ритм секреции кортизола довольно стабилен и лишь медленно поддается влиянию окружающей среды, поэтому после изменения цикла «день – ночь» новый 24-часовой ритм выстраивается только через много дней. (Этот феномен, возникающий после перелетов через многие широты, известен как синдром смены часовых поясов.)

87.5.1. Стимулируемая секреция кортизола

При **физической работе**, при психических нагрузках (например, страхе) и многих заболеваниях выработка кортизола увеличивается. При острых физических нагрузках (например, занятиях спортом) максимальная секреция кортизола наблюдается примерно через 20 мин после начала стимулирующего раздражения. Если множественные секреторные выбросы, вызванные нагрузкой, продолжаются длительное время, как при тяжелых телесных (например, сепсисе) и психических заболеваниях (например, депрессии), кортизол выделяется и во второй половине дня. В результате суточный секреторный ритм ослабляется или даже исчезает (см. рис. 88.8).

Торможение обратной связью. Основной продукт надпочечников – кортизол – вследствие своей липофильности беспрепятственно проходит через гематоэнцефалический барьер и в области гипоталамуса, гиппокампа и гипофиза взаимодействует со специфическим глюкокортикоидным рецептором (тип II). Таким путем кортизол тормозит секрецию КРГ и АКТГ по принципу отрицательной обратной связи (см. рис. 87.10). (При лечении кортикоидами следует обращать внимание на то, что все глюкокортикоидные препараты, самый известный из которых – преднизолон, могут оказывать такое же воздействие на регуляторный круг, как и эндогенный гормон.) Введение гормональных препаратов является сигналом для отрицательной обратной связи и приводит к торможению секреции АКТГ и тем самым к снижению продукции кортизола самим организмом. Два различных механизма обеспечивают особую динамику этой важной системы обратной связи. В течение нескольких минут действует *быстрая обратная связь* (через постоянно находящийся в мембране рецептор), этот механизм реагирует на крутизну нарастания кортизола в плазме. Когда уровень кортизола оказывается повышенным, включается вторая, более поздняя фаза – торможение обратной связью (*интегральная обратная связь*; рис. 87.9). Секрецию АКТГ тормозят только глюкокортикоиды и никакие другие, аналогичные по структуре, кортикоиды коры надпочечников. Альдостерон, из-за очень низкой концентрации, не участвует в регуляции с помощью обратной связи.

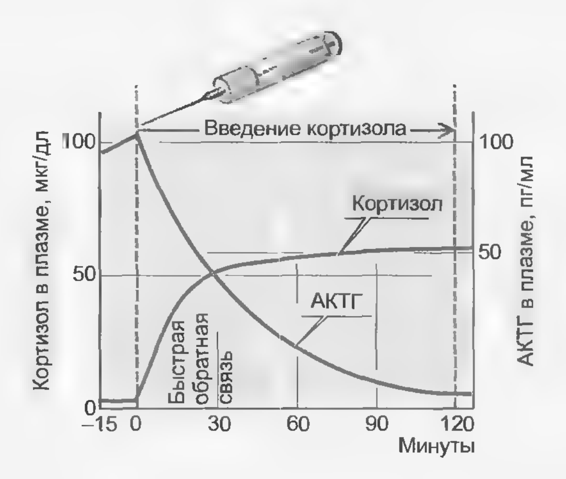


Рис. 87.9. Действие кортизола на секрецию АКТГ с помощью механизма обратной связи. Различают кратковременную обратную связь (дифференциальную или быструю), которая зависит от крутизны нарастания концентрации кортизола в плазме и более позднюю обратную связь, которая зависит от скорости секреции (интегральная или задержанная обратная связь)

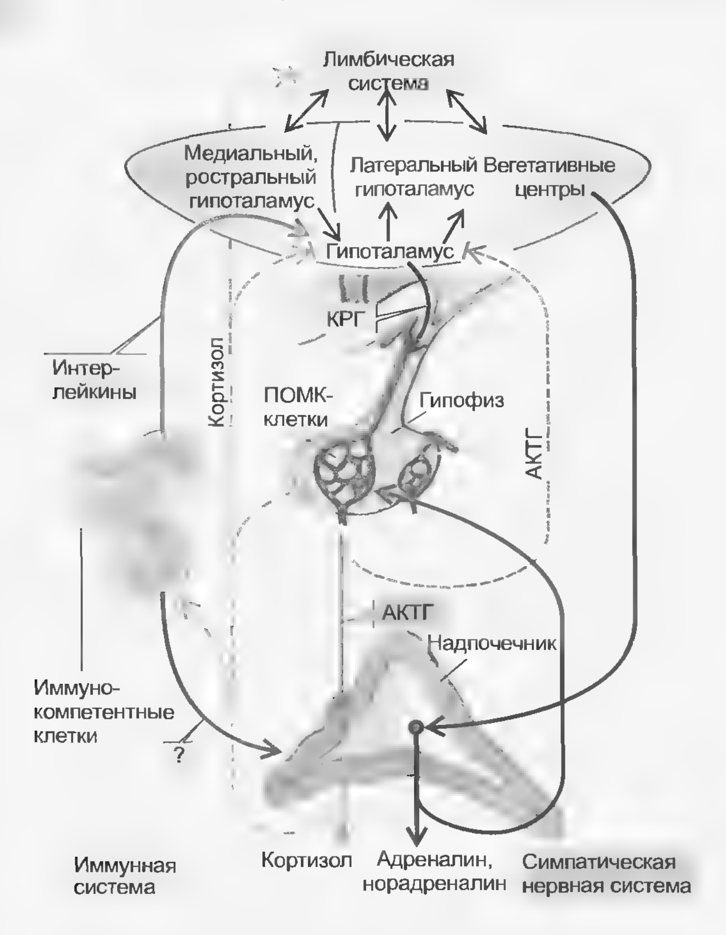


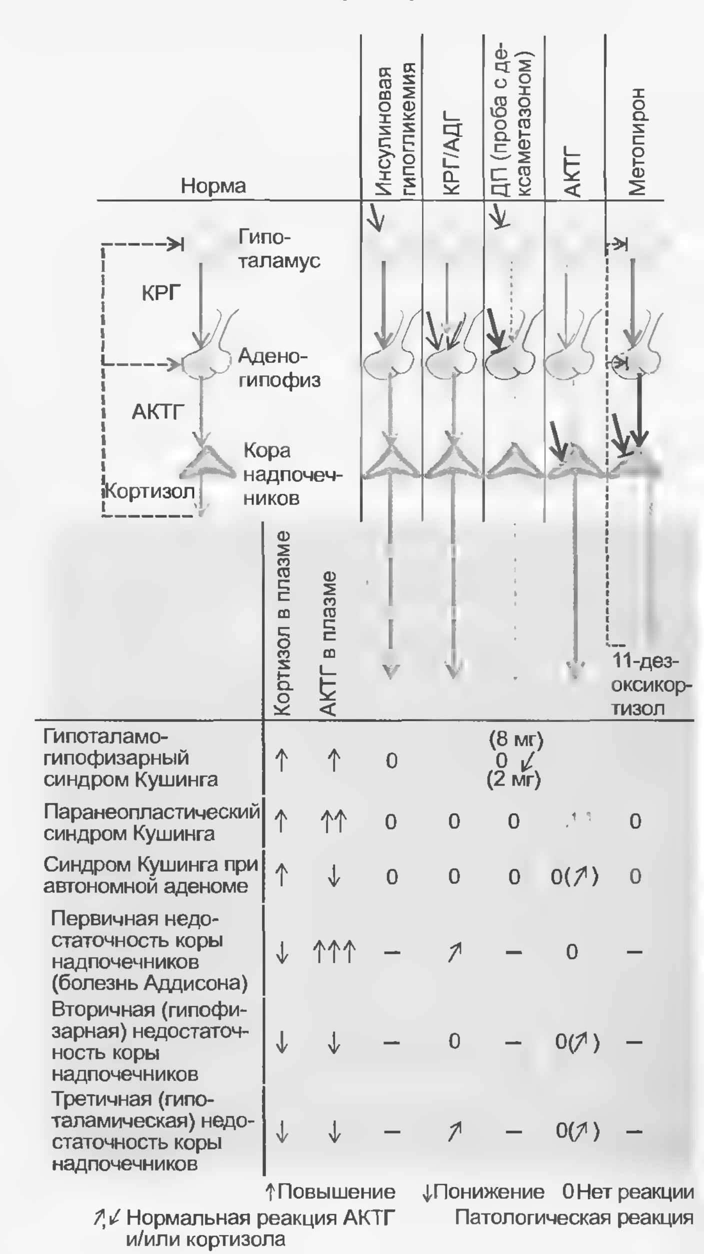
Рис. 87.10. Регуляция оси «гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников». Представлены нейроэндокринная ось «гипоталамус—гипофиз—надпочечники», обратная связь с участием кортизола, а также взаимодействия с иммунной и симпатической нервной системами на всех этапах (см. также рис. 87.2, сокращения в табл. 85.1)

Бета-гидроксильная группа у атома C_{11} и ОН-группа боковой цепи (C_{21}) кортизола важны для связывания с рецептором. Описанный механизм обратной связи относится не только к эффектам в ЦНС и гипофизе, но и к действию глюкокортикоидов на периферии.

Взаимодействие с иммунной системой. Взаимодействие системы «гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников» и иммунной системы наблюдается на различных этапах регуляции (рис. 87.10). Механизм этого обоюдного влияния, включая иммуноподавляющее действие кортизола, до сих пор недостаточно изучен. Многие вещества, образуемые иммунокомпетентными клетками, прежде всего лимфокины **интерлейкин-1 и -2**, а также **ФНО** (фактор некроза опухолей), по-видимому, являются важными сигнальными пептидами и для ветви «гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников». Увеличение интерлейкина 1 и других факторов в плазме при инфекциях приводит к усилению высвобождения КРГ из гипоталамуса и вследствие этого также к стимуляции секреции кортизола через АКТГ. Поскольку, с другой стороны, производство лимфокинов тормозится кортизолом, на этом завершается «охватывающий систему» механизм обратной связи между эндокринной и иммунной системами.

87.5.2. Клиническая диагностика функции коры надпочечников

При некоторых заболеваниях, особенно при дифференциальной диагностике синдрома Кушинга, для постановки диагноза недостаточны общие клинические данные и базальные значения гормонов. На рис. 87.11 схематически представлены употребляемые в клинике функциональные тесты и их патофизиологический механизм. Функциональные тесты имеют различные точки приложения и свои характерные особенности.



	Кортизол в плазме	АКТГ в плазме	Инсулиновая гипогликемия	КРГ/АДГ	ДП (проба с дексаметазоном)	АКТГ	Метопирон
Гипоталамо-гипофизарный синдром Кушинга	↑	↑	0		(8 мг) 0 ↙ (2 мг)		
Паранеопластический синдром Кушинга	↑	↑↑	0	0	0	[illegible]	0
Синдром Кушинга при автономной аденоме	↑	↓	0	0	0	0(↗)	0
Первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона)	↓	↑↑↑	–	↗	–	0	–
Вторичная (гипофизарная) недостаточность коры надпочечников	↓	↓	–	0	–	0(↗)	–
Третичная (гипоталамическая) недостаточность коры надпочечников	↓	↓	–	↗	–	0(↗)	–

↑Повышение ↓Понижение 0 Нет реакции
↗,↙ Нормальная реакция АКТГ и/или кортизола
Патологическая реакция

Рис. 87.11. Функциональная диагностика оси «гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников». Вызываемые каждым специфическим функциональным тестом изменения в системе обозначены стрелками соответствующей интенсивности. В расположенной внизу таблице приведен типичный образец функционального теста для дифференциальной диагностики. Во многих случаях нельзя провести дифференциальную диагностику только на основании наблюдений за базальной секрецией АКТГ и кортизола, поэтому для каждого диагноза существует определенная схема функциональных тестов (подробнее см. текст)

Гипогликемическая проба с инсулином. С помощью инъекций инсулина вызывают гипогликемию, которая используется как неспецифический, направленный в гипоталамус сигнал для секреции гипофизотропного гормона гипоталамуса. При адекватном ответе на это раздражение увеличивается секреция КРГ и вследствие этого АКТГ и кортизола, а также соматолиберина и СТГ. Поэтому данный тест проводится для одновременной функциональной проверки АКТГ и СТГ. При недостаточности передней доли гипофиза и при синдроме Кушинга той же этиологии увеличения секреции этих гормонов не происходит. (У пациентов с недостаточностью функции коры надпочечников этот тест применять нельзя, поскольку вследствие ограниченной секреции кортизола можно получить сильную гипогликемическую реакцию, сопровождаемую шоком.)

Для **пробы, стимулирующей секрецию АКТГ**, применяется комбинированное введение КРГ и антидиуретического гормона. Этим раздражением, стимулирующим физиологическое взаимодействие, можно протестировать интактность АКТГ-(ПОМК)-клеток. Если источником АКТГ в плазме пациента является не гипофиз, а опухоль, производящая гормоны, стимуляция с помощью КРГ не будет вызывать эффект, тогда как у пациентов с гипоталамо-гипофизарным синдромом Кушинга будет наблюдаться максимальное выделение АКТГ.

Проба с дексаметазоном основана на действии глюкокортикоидов с помощью отрицательной обратной связи. Дексаметазон — это синтетический гормон с чисто глюкокортикоидным действием. Введение 2 мг дексаметазона вечером, во время секреторной паузы кортизола, приводит к подавлению подъема уровня кортизола на следующее утро. У пациентов с синдромом Кушинга эта доза дексаметазона для подавления недостаточна, тем не менее более высокие концентрации (например, 8,0 мг) способны частично блокировать гипофизарную секрецию АКТГ. Если АКТГ вырабатывают карциномы, применение даже более высоких концентраций дексаметазона не приводит к подавлению, поскольку синтез и секреция гормонов злокачественными опухолями происходят автономно.

Экзогенное **введение АКТГ** приводит у здоровых людей к адекватному увеличению кортизола в плазме с максимумом примерно через 25 мин. При первичной недостаточности коры надпочечников (болезнь Аддисона) этот ответ редуцирован или отсутствует, при вторичной недостаточности (отсутствие гипофизарного АКТГ) вследствие наступившей функциональной атрофии эффект ослаблен.

Проба с метопироном (Metopyrontest) позволяет проверить способность системы «гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников» реагировать при отсутствии контроля обратной связью с помощью кортизола. Метопирон применяется в качестве энзиматического блокатора синтеза кортизола и кортикостерона. При правильном функционировании блокада метопироном компенсаторно приводит к сильному повышению АКТГ и тем самым к стимуляции коры надпочечников. Вследствие этого в увеличенном количестве выделяются те предшественники кортикоидов, синтез которых метопирон не блокирует. Подобные картины стероидных изменений наблюдаются также у некоторых пациентов с эндогенной ферментативной недостаточностью, как например, при врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Безусловно, невозможно применение всех тестов у одного пациента. Выбор подходящих функциональных тестов основан на патофизиологическом знании оси «гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников».

Резюме

1. Мелкоклеточная часть паравентрикулярных ядер гипоталамуса синтезирует гипофизотропный гормон – кортиколиберин (КРГ), который вместе с АДГ, норадреналином, ХЦК, ангиотензином и ВИП стимулирует выработку АКТГ. АКТГ синтезируется кортикотропными клетками аденогипофиза из молекулы-предшественника проопиомеланокортина (ПОМК). Одновременно из этой молекулы могут образовываться еще два других активных гормона: α-МСГ и β-эндорфин. Основная роль АКТГ заключается в управлении ферментами коры надпочечников, участвующих в синтезе глюкопротеидов. Одновременно АКТГ усиливает пигментацию кожи и обладает липолитическим эффектом.

2. Кора надпочечников имеет три зоны. Клубочковая зона продуцирует минералкортикоиды (в основном, альдостерон), пучковая зона — глюкокортикоиды (преимущественно, кортизол), сетчатая зона – андрогены (главным образом ДГЭА). Предшественником всех кортикоидов является холестерин.

3. Основной функцией минералкортикоидов является сохранение натрия и выведение калия.

4. Глюкокортикоиды увеличивают распад белков в мышечной ткани, лимфатической системе, коже и в костной ткани. Они повышают уровень глюкозы крови за счет стимуляции глюконеогенеза, а также в результате снижения транспорта и расхода глюкозы. Глюкокортикоиды тормозят иммунные процессы, ослабляют клеточный иммунитет, блокируют высвобождение цитокинов и тормозят все воспалительные процессы. Все эти свойства глюкокортикоидов широко используют в клинике с учетом возможных побочных реакций.

5. Регуляция секреции глюкокортикоидов осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. Базальная секреция глюкокортикоидов находится в соответствии с циркадным ритмом с преобладанием в утренние часы. Физическая и эмоциональная нагрузка сопровождается увеличением секреции.

Вопросы для повторения

1. Что относится к семейству ПОМК? Где, каким образом и под влиянием каких факторов синтезируется АКТГ? Опишите его роль.

2. Расшифруйте основные элементы оси «гипоталамус гипофиз — кора надпочечников».

3. Дайте морфо-функциональную характеристику коркового слоя надпочечников.

4. Что представляют собой минералокортикоиды? Каково их значение и механизм действия на клетку?

5. Что такое глюкокортикоиды? Перечислите их функции и принцип регуляции.



СИСТЕМА «ГИПОТАЛАМУС—ГИПОФИЗ—ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА»

Гормонами щитовидной железы являются трийод- и тетрайодтиронин (T_3 и T_4). У подрастающего человека они играют решающую роль в процессах нормального развития, таких как дифференцирование и рост. У взрослых они оказывают стабилизирующее действие на все метаболические процессы, рецепторы к T_3 находятся почти во всех клетках организма. Гормоны щитовидной железы являются единственно известными биологически активными веществами, содержащими йод. Патологические нарушения функции щитовидной железы относятся к наиболее распространенным эндокринным заболеваниям. Активность гормонов щитовидной железы регулируется через нейроэндокринную ось «гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа» с помощью таких гормонов как тиротропин-рилизинг-гормон (ТРГ, тиролиберин), тиротропный гормон (ТТГ), а также T_3 и T_4. В регуляции участвуют также и другие периферические механизмы. К ним относятся: баланс содержания йода в запасающем гормоны веществе — коллоиде, поступление йода в организм при приеме пищи, а также активация и инактивация гормонов щитовидной железы на периферии путем превращения T_4 в T_3 или в rT_3 (реверсный T_3) с помощью изоэнзима дейодазы, регулируемого отдельно.

88.1. ОБЛАСТЬ ГИПОТАЛАМУСА: НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ И ТРГ

В управлении функцией щитовидной железы нейроэндокринный круг регуляции участвует в меньшей степени, чем у других эндокринных желез. Самым важным принципом регуляции является стимуляция гипофизарной секреции ТТГ с помощью тиротропин-рилизинг-гормона гипоталамуса (ТРГ, тиролиберин).

ТРГ был выделен как первый рилизинг-гормон гипоталамуса. Это трипептид, имеющий структуру (pyro) Glu-His-Pro-NH_2, и благодаря модификациям аминокислот на N- и C-концах он защищен от расщепления пептидазами. ТРГ синтезируется не только в нейронах гипоталамуса (прежде всего в паравентрикулярных ядрах). Значительное его количество обнаруживается в амигдале, в стволе мозга и других структурах ЦНС. Это указывает на то, что ТРГ действует не только в качестве гландотропного гормона, но и как трансмиттер и модулятор участвует в управлении гипофизарной секрецией ТТГ и функциями ЦНС.

С помощью пептидаз ТРГ отщепляется от своей большей по размерам молекулы предшественника **Про-ТРГ**. Эта молекула содержит пять копий ТРГ. Синтез и секреция ТРГ в нейронах гипоталамуса в основном регулируются норадренергическими связями и, по-видимому (в противоположность другим рилизинг-гормонам), лишь в ограниченной мере находятся под контролем обратной связи с помощью циркулирующих гормонов (T_3, T_4). Сильнейшим стимулом высвобождения ТРГ является сильное *холодовое воздействие*.

В **гипофизе** ТРГ стимулирует не только биосинтез и секрецию **ТТГ** (тиротропин), но и влияет на секрецию **пролактина**. ТРГ связывается со своими рецепторами, постоянно находящимися в мембране клетки гипофиза. В результате происходит стимуляция выброса Ca^{2+} из внутриклеточных депо, а также входа Ca^{2+} в клетку. Инициирующим процессом является гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата. Происходит стимуляция высвобождения ТТГ или пролактина. ТРГ также действует непосредственно на транскрипцию β- и α-субъединиц ТТГ. Различные **эффекты** ТРГ оказывает **и за пределами гипофиза**, однако их биологическое значение изучено недостаточно: наряду с уже используемым в терапии действием ТРГ на регенерацию нервной ткани к ним можно отнести влияние на температурную регуляцию и функцию сетчатки глаза.

88.2. ОБЛАСТЬ ГИПОФИЗА: ТТГ

Тиреостимулирующий гормон (ТТГ, тиротропин) – это гландотропный гормон аденогипофиза. Он управляет всеми процессами синтеза и секреции гормонов щитовидной железы и ее метаболизмом. ТРГ стимулирует секрецию ТТГ. T_4 и T_3 с помощью отрицательной обратной связи тормозят секрецию ТТГ.

Биосинтез и секреция. ТТГ – это гликопротеид с молекулярной массой 28,3 кДа. Он состоит из единой для всех гипофизарных гликопротеиновых гормонов **α-субъединицы** и специфической для ТТГ **β_1-субъединицы** (рис. 88.1). У человека ген α-субъединицы нахо-

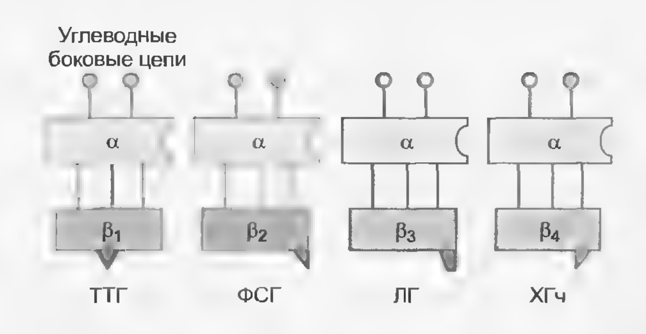


Рис. 88.1. Гликопротеидные гормоны. Гликопротеиды — это гетеродимерные белки, примерно на 16 % состоящие из углеводов. Они образованы из общей для всех гликопротеидов α-субъединицы из 89 аминокислот и β-субъединицы, характерной для каждого отдельного гормона (β_1—β_4)

дится в 6-й хромосоме. Для синтеза ТТГ и других гликопротеидных гормонов, таких как ЛГ, ФСГ и ХГч необходимо, чтобы были скоординированы активации генов α-субъединицы и соответствующей специфической β-субъединицы. Обе субъединицы синтезируются раздельно и затем объединяются в клетке в активный гормон. Альфа-субъединицы вырабатываются в избытке и попадают в кровь в виде свободных α-субъединиц (их собственная функция неизвестна). Синтез β-субъединиц для ТТГ стимулируется ТРГ с помощью регулирующих белков и прямо тормозится активированным T_3-рецептором.

Действие. ТТГ контролирует **все функции щитовидной железы**, увеличивает кровоснабжение, стимулирует все этапы биосинтеза и секреции гормонов щитовидной железы, а также поглощение йодидов и оказывает влияние на рост и метаболизм фолликулярного эпителия. **Действие ТТГ на клетку** происходит в основном путем активации системы цАМФ после связывания β_1-субъединицы ТТГ со специфическим рецептором фолликулярных клеток. В результате прежде всего стимулируются такие быстро проявляющиеся эффекты ТТГ, как эндоцитоз предшественников гормонов щитовидной железы из коллоида, секреция T_4 и T_3, а также процессы окисления в митохондриях. Другие, зависимые от ТТГ, преимущественно метаболические процессы в щитовидной железе, такие как, например, поглощение йодидов и синтез белков, происходят с латентным периодом 8—15 ч. По-видимому, эти эффекты дополнительно индуцируются другими, отличными от цАМФ системами вторичных мессенджеров, но они еще не очень хорошо исследованы.

88.3. ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T_3 И T_4

Биосинтез и секреция гормонов щитовидной железы — это сложные процессы. Частично эти процессы, так же как и накопление гормонов, происходят экстраклеточно, в коллоиде. Существуют три гормона щитовидной железы, различающиеся по биологической активности и значению. T_4 — это главный продукт щитовидной железы, он синтезируется исключительно в щитовидной железе, биологически не очень активен, почти постоянно связан с белками плазмы. Вне щитовидной железы T_4 путем дейодирования превращается в очень активный T_3 или в биологически неактивный реверсивный T_3 (rT_3). T_3 в основном образуется в своих клетках-мишенях из T_4 и после связывания с T_3-рецептором действует непосредственно на транскрипцию. Реверсный T_3 биологической активностью не обладает. Во многих органах и тканях организма существуют различные специфические системы дейодиназ-изоэнзимов, которые регулируют активацию и инактивацию гормонов щитовидной железы на периферии организма.

Щитовидная железа находится немного ниже гортани и состоит из двух долей, которые расположены рядом с трахеей и связаны между собой узким перешейком. Функциональной единицей является **фолликул щитовидной железы**, внутри которого находится **коллоид** — хранилище гормонов щитовидной железы (рис. 88.2). Собственные клетки железы окружают коллоид в виде однослойного эпителия. Между фолликулами единично расположены парафолликулярные *С-клетки*, которые производят пептидный гормон *кальцитонин*.

Функция щитовидной железы зависит от поступления йода и эффективности его обмена. Йод поступает с пищей и в человеческом организме используется исключительно для синтеза гормонов щитовидной железы. Количество поступающего в организм йода может быть различным по индивидуальным и топографическим причинам (вблизи морей очень много йода содержится в пище, в горных местностях часто слишком мало). Несмотря на такие различия в поступлении йода, благодаря механизмам авторегуляции **и экономии йода** обеспечивается нормальное функционирование щитовидной железы. В среднем в сутки в Германии, как в регионе с недостатком йода, его потребление составляет 70—90 мкг, идеально было бы 100 мкг. Основное количество йода выделяется с мочой и фекалиями. Часть освобождаемого в результате расщепления гормонов йодида используется для нового биосинтеза.

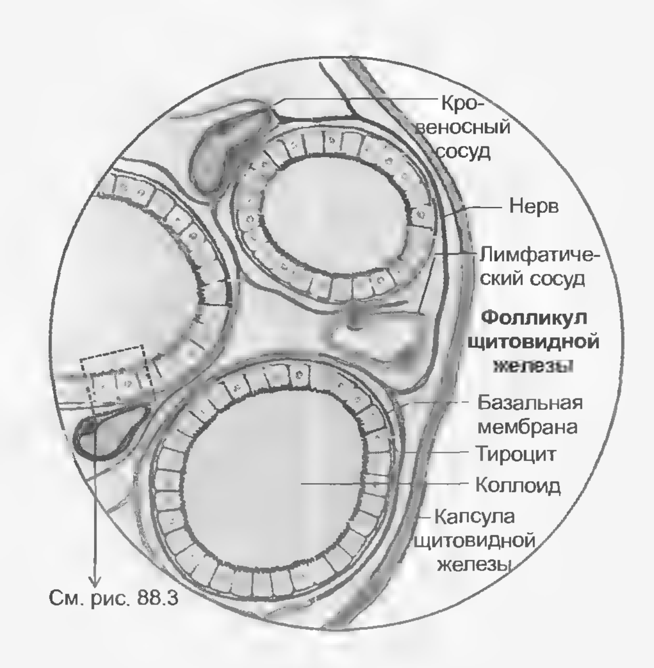


Рис. 88.2. Строение фолликула щитовидной железы. Фолликул состоит из расположенных в один слой тироцитов, в середине находится коллоид. Подобная топография имеет важное значение для сложного процесса биосинтеза гормонов щитовидной железы. Щитовидная железа плотно иннервирована, в высшей степени васкуляризирована, содержит много лимфоцитов и имеет свою собственную лимфатическую систему

88.3.1. Биосинтез гормонов щитовидной железы

Для понимания того, как происходит синтез T_3 и T_4, необходимо знать не только этапы биосинтеза, но и локализацию каждого из этих процессов внутри клетки и коллоида (рис. 88.3). **Йодид** поступает в фолликулярную клетку с помощью Na^+/йодид-симпортного белка, против 20 – 40-кратного градиента на базолатеральной мембране. Этот транспорт специфический, насыщаемый, тормозится конкурентно. Он может блокироваться другими анионами (*перхлорат, пертехнат* и *тиоцианат*). При недостатке йода в качестве компенсаторного механизма происходит четкое повышение эффективности активного транспорта. Транспорт йодида в коллоид происходит с апикальной стороны через недавно открытый специфический канал (пендрин).

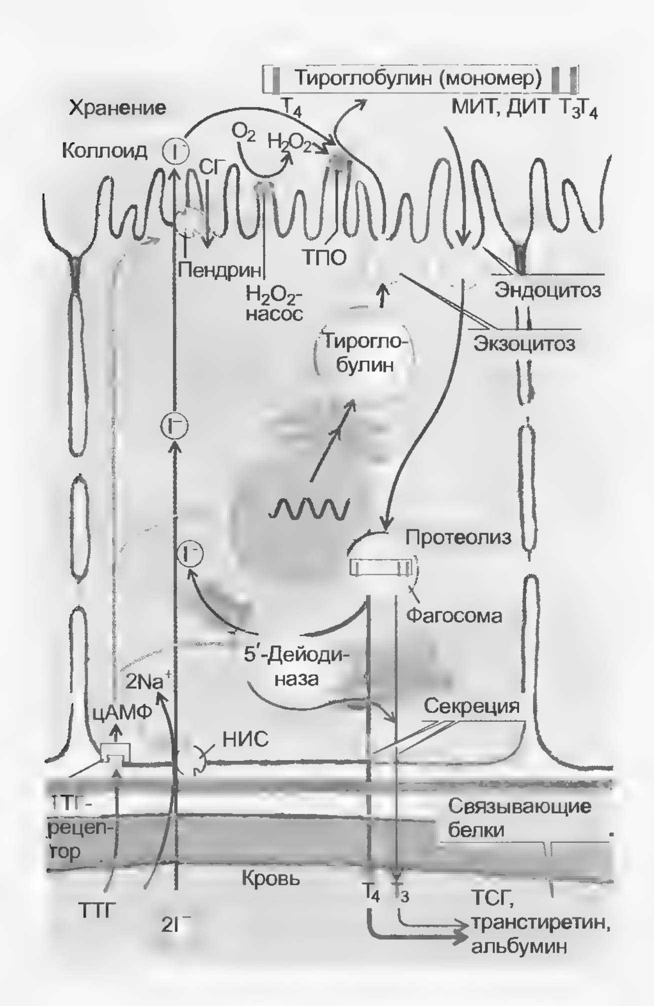


Рис. 88.3. Биосинтез гормонов щитовидной железы. Активно поглощаемый из крови йодид (НИС — натрий/йодидный симпорт) попадает в коллоид с помощью анионного обменника пендрина. Вновь синтезированный тироглобулин (ТГ) поступает в коллоид путем экзоцитоза. С помощью H_2O_2 и тиропероксидазы (ТПО) на апикальной мембране происходит йодирование тирозиновых остатков ТГ в моно- или дийодтирозин (МИТ, ДИТ) и их связывание в три- или тетрайодтиронин (T_3, T_4) (см. рис. 88.4). Поглощенный вновь ТГ гидролизуется в лизосомах и освобожденные T_3 и T_4 попадают в кровь. Гипофизарный ТТГ стимулирует все процессы синтеза и секреции (показано частично, зеленые стрелки)

Йодид встраивается в боковую цепь многочисленных тирозиловых остатков **тироглобулина** — большого гликопротеина (660 кДа), который состоит из двух субъединиц (одна из них представлена на рис. 88.4). Для этого I^- должен окислиться *тиропероксидазой* (ТПО) в I_2^0. В процессе *йодирования* образуются как монойодированные (МИТ), так и дийодированные остатки тирозина (ДИТ). Затем либо по два ДИТ-остатка конденсируются с образованием T_4, либо один МИТ-остаток вместе с одним ДИТ-остатком — с образованием T_3 (см. рис. 88.4). Часть моно- и дийодинированных остатков тирозина остается неприсоединенной. Тиропероксидаза является сложным мембранным белком апикальной стороны тироцитов. Она получает H_2O_2 с помощью НАДФ-зависимого механизма (H_2O_2-насос). Тироглобулин путем экзоцитоза поступает в коллоид, и в коллоидном пространстве на апикальной мембране происходит реакция сопряжения. Количества запасенного в коллоиде гормона хватает для нормального функционирования щитовидной железы в течение 2 мес, даже без дополнительного поступления йода извне.

При необходимости, прежде всего при стимуляции с помощью ТТГ, капли коллоида путем эндоцитоза поступают в фолликулярные клетки. Протеазы лизосом отщепляют тироглобулин, и T_3 и T_4 становятся свободными. Таким же образом происходит дейодирование свободного монойод- и дийодтирозина. Освобождаемый вследствие этого йодид повторно используется для нового биосинтеза.

T_3 и T_4 в соотношении 1 : 10 попадают в кровь, по-видимому, с помощью простой диффузии.

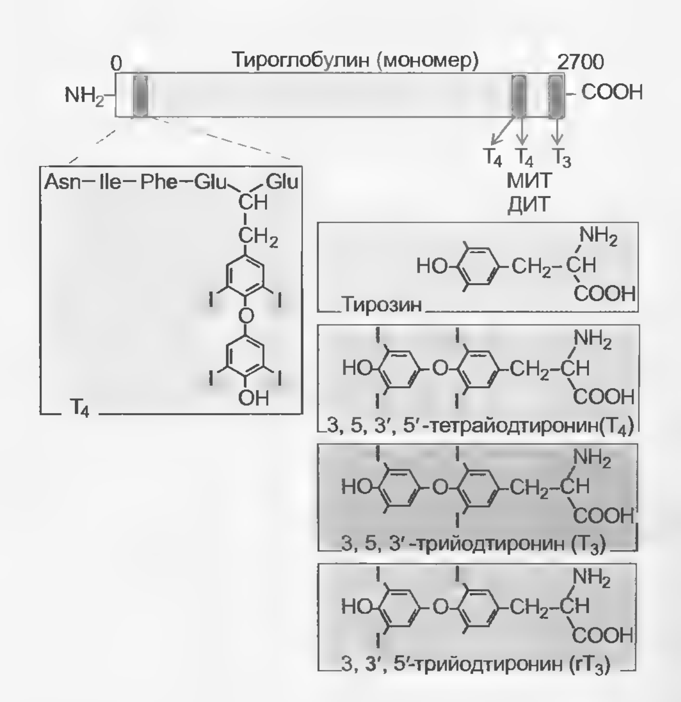


Рис. 88.4. Молекула тиреоглобулина и строение основных гормонов щитовидной железы. Представленные три- или тетрайодтиронины, а также моно- и дийодтирозин (МИТ, ДИТ) синтезируются в трех характерных участках молекулы тироглобулина. Гормоны щитовидной железы отличаются участками и степенью йодирования

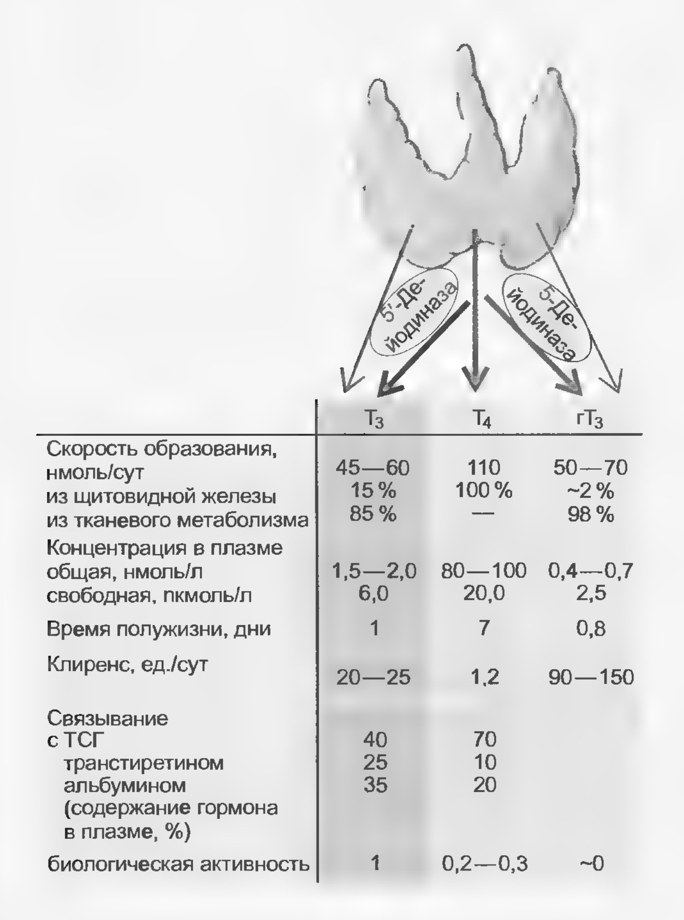
88.3.2. Связь гормонов щитовидной железы с транспортными белками

Знание метаболизма T_4 и T_3 за пределами щитовидной железы (см. рис. 88.5) имеет очень большое значение для понимания функции гормонов щитовидной железы, патофизиологии многих нарушений функции щитовидной железы и для их рациональной терапии. **T_4** (тетрайодтиронин – **тироксин**) вырабатывается исключительно в щитовидной железе. В плазме он более чем на 99 % связан с тремя различными белками: *тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), транстиретином и альбумином.*

T_3 и T_4, как и стероидные гормоны, могут действовать только в свободной форме. Главным тироксинсвязывающим белком (ТСГ) является глобулин, который по структуре подобен кортизолсвязывающему глобулину (КСГ). Время полужизни T_4 в плазме составляет примерно 7 дней, ежедневный оборот очень умеренный, так что колебания в течение дня и кратковременные изменения скорости секреции щитовидной железы практически не вызывают изменений уровня T_4 в плазме. Связанный с белками плазмы T_4 можно рассматривать как важный потенциальный запас для деятельности гормонов щитовидной железы.

Трийодтиронин (T_3) образуется главным образом вне щитовидной железы, в своих клетках-мишенях путем *дейодирования* T_4. Таким образом, более 80 % содержащегося в организме T_3 находятся внутри клетки. Трийодтиронин в значительно меньшей степени связывается с белками плазмы, чем T_4. Период полужизни в плазме составляет примерно один день. Наряду с нормальным, биологически очень активным T_3, исключительно на периферии организма образуется еще один *биологически неактивный* так называемый **реверсный T_3 (rT_3)**. На рис. 88.5 представлено взаимодействие трех важных компонентов гормональной активности щитовидной железы (T_4, T_3, rT_3). Специфическую для каждого органа регуляцию обеспечивают различные изоэнзимы *дейодиназы*. От их активности зависит, будет ли происходить дейодирование T_4 в положении 5′, что приведет к образованию T_3, или в положении 5, и тогда образуется rT_3 (формулы см. на рис. 88.4). Особую значимость эти процессы приобретают при очень тяжелых заболеваниях или в состоянии истощения, во время которых происходит уменьшение T_3 и заметный рост rT_3. Возможно, подобная реакция обеспечивает сбережение ограниченных энергетических ресурсов для жизненно важных процессов. В клинике подобная картина регулярно наблюдается при некоторых очень тяжелых заболеваниях, и изменение концентраций различных гормонов щитовидной железы может быть использовано для прогнозирования (рис. 88.6).

Перед **выделением** метаболитов гормонов щитовидной железы через почки происходят дальнейшие процессы дейодирования. Перед экскрецией через печень продукты распада превращаются в глюкурони-



	T_3	T_4	rT_3
Скорость образования, нмоль/сут	45—60	110	50—70
из щитовидной железы	15 %	100 %	~2 %
из тканевого метаболизма	85 %	—	98 %
Концентрация в плазме			
общая, нмоль/л	1,5—2,0	80—100	0,4—0,7
свободная, пкмоль/л	6,0	20,0	2,5
Время полужизни, дни	1	7	0,8
Клиренс, ед./сут	20—25	1,2	90—150
Связывание			
с ТСГ	40	70	
транстиретином	25	10	
альбумином	35	20	
(содержание гормона в плазме, %)			
биологическая активность	1	0,2—0,3	~0

Рис. 88.5. Характеристика основных гормонов щитовидной железы T_4, T_3 и rT_3. T_4 синтезируется исключительно в щитовидной железе, тогда как T_3 и rT_3 примерно в тех же количествах образуются и на периферии. Каждый из трех гормонов щитовидной железы имеет характерное, отличное от других, время полужизни, и в соответствии со своими особенностями связывается с белками плазмы

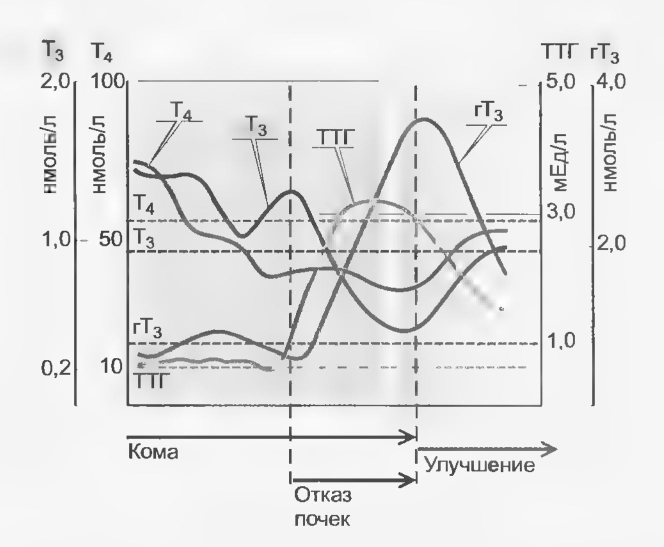


Рис. 88.6. Динамика концентрации гормонов щитовидной железы в плазме тяжелобольного пациента (черепно-мозговая травма, сопровождаемая комой и отказом работы почек). Нижняя граница нормальных значений каждого гормона обозначена горизонтальной линией. У тяжелобольного произошло быстрое падение выработки T_3, тогда как количество rT_3 уменьшалось медленнее и затем резко выросло (синдром низкого T_3)

ды. Каждый гормон щитовидной железы имеет свои биологические особенности; связывающим белкам плазмы отводится также существенная роль. Поэтому при диагностике функции щитовидной железы необходимо определять не только общее содержание ее гормонов в плазме, но и выяснять содержание связанных и свободных гормонов (рис. 88.7). Так, во время беременности происходит существенный рост ТСГ и вследствие этого увеличение общего количества T_4, однако часть биологически активного, свободного T_4 остается в пределах нормы. Применяя лекарства, необходимо обращать внимание на то, что они могут менять концентрацию ТСГ и, таким образом, в результате побочного действия влиять на активность гормонов щитовидной железы.

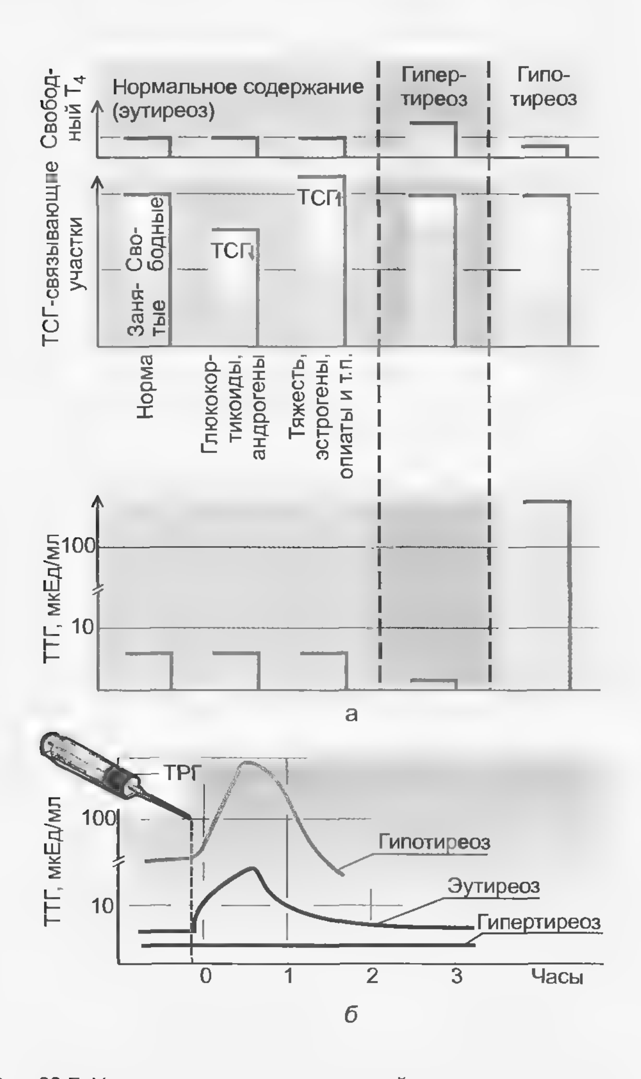


Рис. 88.7. Уровень гормонов щитовидной железы и связывающих белков в плазме и функциональные тесты. В части *а* приведены характерные для различных функциональных состояний щитовидной железы доли свободного, несвязанного T_4 и свободных и занятых мест связывания тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), а также соответствующие значения ТТГ в крови. Очевидно, что для гормональной активности щитовидной железы очень важным является наличие свободного гормона. В части *б* представлен стимуляторный тест с ТРГ. Для гипотиреоза характерен высокий уровень ТТГ в сочетании с повышенной стимулирующей способностью ТРГ. При гипертиреозе секреция ТТГ не может стимулироваться с помощью ТРГ

88.3.3. Функции гормонов щитовидной железы

Биологическое действие гормонов щитовидной железы очень многогранно, поэтому функции щитовидной железы описывать достаточно трудно.

О клеточном механизме действия гормонов щитовидной железы упоминалось при описании стероидных гормонов по причине их сходства (см. также рис. 88.8 и 88.9). Гормоны щитовидной железы транспортируются через клеточную мембрану, по всей видимости, с помощью активного переносчика. Внутри клетки T_4 дейодируется до T_3, после чего связывается с *белковым ядерным рецептором*. Активируемый с помощью T_3 рецептор является важным *регулятором транскрипции* во многих клетках. Таким образом, модулируется синтез большого числа различных белков. Вероятно, существует также дополнительная стимуляция биосинтеза белков с помощью T_3, обусловленная его действием на трансляцию. Молекулярный механизм многих метаболических эффектов гормонов щитовидной железы еще не выяснен (гормоны щитовидной железы оказывают влияние почти на все известные к настоящему времени ферментативные системы).

Рост и развитие. Гормоны щитовидной железы вместе с гормоном роста оказывают пермиссивное и однонаправленное действие на *рост костей*, а также на ряд других процессов созревания растущего организма, связанных с синтезом белков. Кроме того, T_3 может во много раз увеличить синтез СТГ, специфически стимулируя транскрипцию. В отсутствие гормонов щитовидной железы, даже при нормальном производстве СТГ, происходят общие нарушения процесса роста. Нормальное **созревание** и **развитие нервной системы** существенным образом зависит от гормонов щитовидной железы. Это касается как величины мозга, так и образования его сосудов. У взрослых многие функции ЦНС также находятся под влиянием T_3 и T_4; так, при гипер-

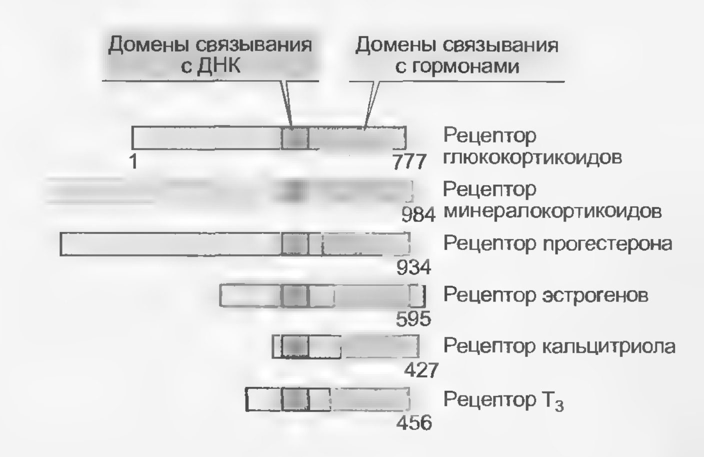


Рис. 88.8. Суперсемейства стероидных рецепторов и T_3-рецепторов. Гены рецепторов имеют общую схему строения. Они содержат один домен для связывания с ДНК и один — для связывания с гормоном. Рецепторы к кальцитриолу и к ретиноевым кислотам устроены аналогичным образом и принадлежат к тому же суперсемейству рецепторов

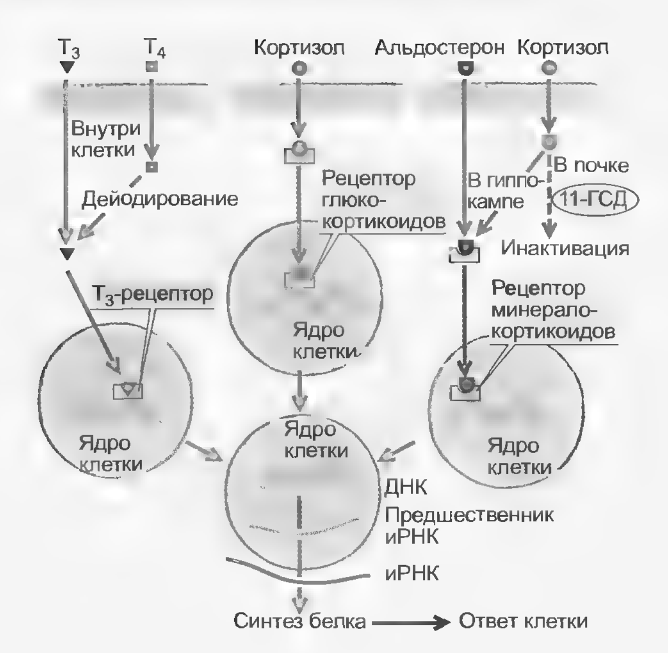


Рис. 88.9. Механизм активации рецепторов T_3, глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Рецептор T_3 в неактивированном состоянии связан с ДНК. Внутри клетки-мишени T_4 дейодируется до T_3 (только небольшая часть T_3 находится в крови) и, связываясь со своим рецептором, активируется. Рецептор глюкокортикоидов сначала активируется, связываясь с гормоном, и лишь затем связывается со специфическими структурами ДНК. Рецептор минералокортикоидов связывается не только с альдостероном, но и с кортизолом. Специфичность этого рецептора к альдостерону в почках достигается тем, что фермент, 11β-гидроксистероидегидрогеназа (11-ГСДГ), инактивирует кортизол, а на альдостерон не влияет. В мозге (гиппокамп) у некоторых минералокортикоидных рецепторов этот фермент отсутствует, поэтому глюкокортикоиды там также оказывают действие. Следующие за связыванием с ДНК стадии активации, такие как транскрипция и трансляция, аналогичны для всех приведенных здесь типов рецепторов

тиреозе происходит перевозбуждение, бессонница и эмоциональная нестабильность, напротив, при гипотиреозе — ограничение всех умственных проявлений.

Метаболическое действие. Очень важная функция гормонов щитовидной железы — *усиление общего обмена*. При этом *потребление кислорода* увеличивается во всех тканях кроме мозга, половых желез и селезенки, а также повышается температура тела. Латентный период действия гормонов щитовидной железы на потребление кислорода составляет от нескольких часов до многих дней. Их быстрое действие на *температуру тела* обусловлено гидролизом «запасенного» АТФ и, возможно, дополнительной стимуляцией симпатической нервной системы. На заключительном этапе в бурой жировой ткани может отчетливо увеличиваться образование T_3 из T_4. Недавно были обнаружены три гомологичных белка (UCP 1-3, несопряженный белок), которые появляются не только в бурой жировой ткани грызунов, но и в митохондриях мышечной ткани человека. Они находятся под влиянием симпатической нервной системы и T_3 и играют важную роль в регуляции расхода энергии при образовании тепла и тем самым, возможно, в развитии ожирения. Пациенты с **недостаточностью** щитовидной железы демонстрируют уменьшенную толерантность к холоду, тогда как пациенты с **гипертиреозом** могут иметь повышенную температуру тела и легко потеют.

Углеводный и жировой обмены. T_3 стимулирует все этапы метаболизма углеводов: всасывание углеводов в пищеварительном тракте, гликогенолиз и глюконеогенез в печени, окисление глюкозы в печени, жировой ткани и мышцах. В зависимости от состояния обмена веществ T_3 может дополнительно поддерживать липолиз и способствовать липогенезу в печени.

Взаимодействие с катехоламинами. Гормоны щитовидной железы оказывают *усиливающий эффект* на активность симпатической нервной системы прежде всего через опосредованное влияние на β-рецепторы. Особенно значимым является симпатомиметическое действие на *сердце*. В сердце, а также в других тканях, таких как мышцы, жировая ткань и лимфоциты, гормоны щитовидной железы даже увеличивают число β-рецепторов и уменьшают число α-рецепторов. По-видимому, усиливающее действие гормонов щитовидной железы осуществляется путем стимуляции чувствительной к гормону аденилатциклазы и связанных с рецептором G-белков. Эффекты $T_4(T_3)$ на функцию сердца имеют особое значение в клинике всех тяжелых нарушений функции щитовидной железы. Так, особенно опасным осложнением гипертиреозов является сильная тахиаритмия.

88.4. РЕГУЛЯЦИЯ УРОВНЯ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Регуляция уровня гормонов щитовидной железы отличается от регуляции других нейроэндокринных систем. Особое значение имеет взаимодействие следующих трех уровней регуляции:

нейроэндокринное управление осью «гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа» (T_4-петля обратной связи);

экстратиреоидальный метаболизм гормонов вне щитовидной железы (активация до T_3);

поглощение йода с пищей и содержание йода (авторегуляция щитовидной железы).

Отрицательная обратная связь через T_4/T_3. На тиротропные клетки аденогипофиза стимулирующее действие оказывает ТРГ, а тормозящее — T_3/T_4, соматостатин, глюкокортикоиды и дофамин (рис. 88.10). Содержание T_4 *в плазме* является решающим сигналом обратной связи для секреции ТТГ. Тормозящее действие зависит от *превращения T_4 в T_3 в результате дейодирования*, которое происходит в тиреотропных клетках передней доли гипофиза. Таким образом, сигналы обратной связи отражают функциональное состояние щитовидной железы — место синтеза T_4. Циркулирующий в крови T_3, по всей видимости, сам не оказывает тормозящее действие на секрецию ТТГ. Но, находясь в тиреотропных клетках, T_3, связываясь со своим ядерным рецептором, блокирует синтез ТТГ (как α-, так и

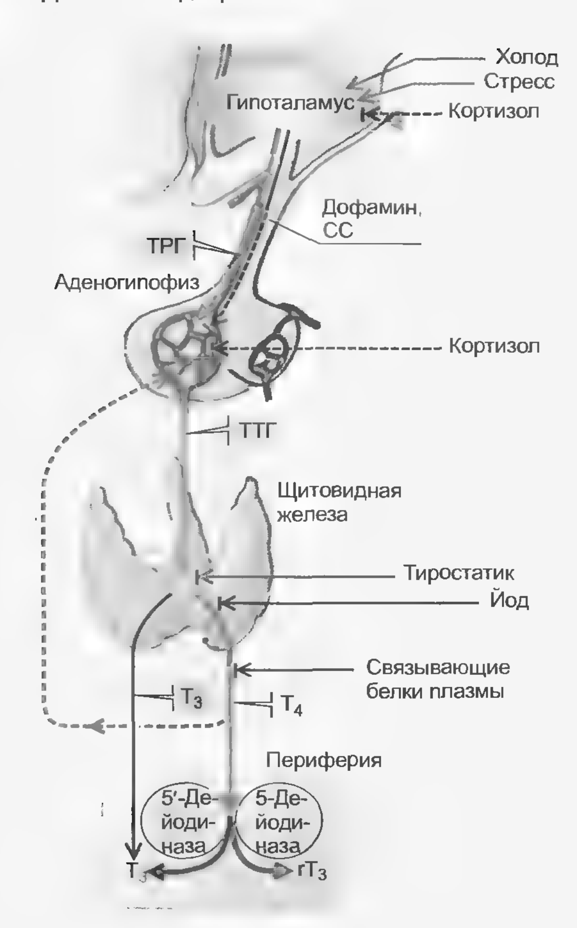


Рис. 88.10. Регуляция активности гормонов щитовидной железы. Представлена взаимосвязь процессов регуляции нейроэндокринной оси «гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа» (с участием механизма отрицательной обратной связи — торможения с помощью T_4, который действует в виде T_3 после дейодирования в аденогипофизе), отдельно регуляция периферического дейодирования T_4 в T_3 и rT_3, а также регуляция содержания йода (см. текст)

β_1-субъединиц) и, кроме того, биосинтез ТРГ-рецепторов. Феномен обратной связи играет роль в патогенезе и диагностике нарушений функций щитовидной железы в клинике. Так, у пациентов с низким содержанием T_3, что наблюдается при многих заболеваниях, не происходит компенсаторного повышения ТТГ. Однако высокая концентрация ТТГ в крови служит явным диагностическим признаком гипотиреоза, при котором концентрация T_4 также значительно понижается (см. рис. 88.7). Пациентам с диффузным увеличением ткани щитовидной железы (зоб) назначают T_4, из которого в организме образуется T_3, и производство ТТГ гипофизом блокируется. В результате снижается действие ТТГ на ткань щитовидной железы, и зоб уменьшается или полностью исчезает.

Превращение T_4 в T_3. Для действия гормонов щитовидной железы особое регуляторное значение имеет внутриклеточное превращение T_4 в активный T_3 или в неактивный rT_3. На активность *изоэнзимов-дейодиназ*, ответственных за эти превращения, влияют многие факторы, среди которых функция щитовидной железы, питание, концентрация глюкозы в плазме, различные гормоны, многие лекарства, уремия и т. д.

Регуляция с помощью йодида. Синтез и секреция гормонов щитовидной железы зависят не только от ТТГ, но и от концентрации йодида в крови. Эта регуляция направлена на сбережение йода и называется **авторегуляцией** щитовидной железы. При недостаточной концентрации йодида поглощение йода в желудочно-кишечном тракте и синтез гормонов стимулируются и при отсутствии ТТГ. Напротив, при высоких концентрациях йода в плазме производство T_4 и T_3, а также протеолитическое высвобождение этих гормонов из тиреоглобулина тормозятся. Йод также блокирует некоторые индуцируемые ТТГ процессы, в которых участвует система цАМФ.

88.4.1. Заболевания щитовидной железы

Заболевания щитовидной железы наряду с сахарным диабетом являются самыми частыми эндокринными заболеваниями. Их можно диагностировать по клинической картине, физикальным исследованиям (пальпация щитовидной железы), измерениям концентрации гормонов щитовидной железы и связывающих белков в плазме, а также гипофизарной секреции ТТГ.

Самыми частыми заболеваниями щитовидной железы являются ее диффузные или узловые увеличения, которые особенно распространены в районах эндемического недостатка йода. Увеличение ткани щитовидной железы (узел) чаще всего происходит вследствие недостатка йода в щитовидной железе, что активирует различные факторы роста. Вопреки прежним представлениям ТТГ играет в данном случае подчиненную патогенетическую роль по отношению к факторам роста. При узлах в щитовидной железе речь идет в основном об аденомах, которые автономно продуцируют гормоны щитовидной железы, в редких случаях — о карциномах.

Избыточная продукция гормонов щитовидной железы обозначается как **гипертиреоз**. Он может быть обусловлен либо автономной аденомой, либо аутоиммунным заболеванием — **базедовой болезнью**. При базедовой болезни у пациентов образуются аутоантитела к белковому рецептору ТТГ. Связывание с рецептором приводит к длительной стимуляции щитовидной железы. Кроме щитовидной железы при этом аутоиммунном заболевании страдают орбитальные ткани (эндокринная офтальмопатия), претибиальная область (микседема), а также суставы рук и ног. Основные клинические симптомы такого гипертиреоза выражены следующей триадой: тахикардия, экзофтальм и зоб. Механизмы, вызывающие иммунные реакции при базедовой болезни, еще не выяснены. Для медикаментозной терапии гипертиреоза применяют тиростатики, подавляющие синтез гормонов щитовидной железы (например, тионамиды).

Гипотиреоз может быть вызван недостатком йода или одним из нарушений различных этапов биосинтеза T_3 и T_4. Тяжелые последствия имеет гипотиреоз новорожденных, у которых может развиться **кретинизм**

(отставание всех процессов развития, особенно тяжелые и множественные нарушения функций ЦНС). Поэтому в Германии *определение ТТГ у новорожденных* является обязательным исследованием. Причиной гипотиреоза во взрослом состоянии чаще всего является аутоиммунный тиреоидит. При этом все процессы обмена веществ замедляются, основной обмен и температура тела понижены, функция сердца заметно ограничена вследствие брадикардии и патологического увеличения сердечной мышцы. Замедлено также расщепление гиалуроновых кислот, хондроитинсульфата и мукополисахаридов. Эти вещества накапливаются в коже, и возникает **микседема**. Недостаточность функции щитовидной железы можно успешно замещать, применяя комбинации T_3 и T_4. Замещение ограниченной функции щитовидной железы в наше время осуществляется с помощью тироксина (препараты T_4), который в организме в результате дейодирования превращается в активный T_3.

Резюме

1. Гипоталамус секретирует ТРГ, который стимулирует в гипофизе биосинтез и секрецию ТТГ и одновременно оказывает влияние на синтез пролактина.

2. ТТГ-гландотропный гормон аденогипофиза. Он контролирует все функции щитовидной железы: стимулирует биосинтез, секрецию и поглощение йодидов, влияет на рост и метаболизм фолликулярного эпителия.

3. Щитовидная железа синтезирует T_4, который связывается с белками плазмы. Дейодирование его, в основном в клетках-мишенях, превращает малоактивный T_4 в активный гормон T_3 и неактивный реверсный rT_3.

4. Гормоны щитовидной железы необходимы для роста костей, созревания и развития нервной системы. Они стимулируют общий обмен, увеличивая расход O_2 и повышая температуру тела, усиливают все этапы метаболизма углеводного обмена, а также обладают симпатомиметическим действием.

5. Синтез и секреция гормонов щитовидной железы зависит от ТТГ и содержания йодида в крови. Активность щитовидной железы возрастает при увеличении продукции ТРГ. Высокий уровень T_4 (T_3), соматостатина, глюкокортикоидов и дофамина оказывает тормозящее действие на тиреотропные клетки аденогипофиза, что приводит к снижению активности щитовидной железы.

6. Гиперфункция щитовидной железы вызывает гипертиреоз, который сопровождается тахикардией, экзофтальмом и зобом. Недостаточная функция сопровождается гипотиреозом. Гипотиреоз новорожденных приводит к кретинизму.

Вопросы для повторения

1. Перечислите важнейшие гормоны щитовидной железы и опишите процесс их синтеза.

2. Укажите, чем отличаются гормоны T_3 и T_4.

3. Как регулируется уровень гормонов щитовидной железы в крови?

4. Перечислите факторы, стимулирующие функцию щитовидной железы.

5. Перечислите основные нарушения функций щитовидной железы.

6. Чем отличается гипотиреоз новорожденных от гипотиреоза взрослых?



ОСТРОВКОВЫЙ АППАРАТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ИНСУЛИН И ГЛЮКАГОН

Островковый аппарат представляет эндокринную часть поджелудочной железы и составляет только 1 2 % ее преимущественно экзокринной ткани. Эндокринные клетки выделяют два ключевых гормона **для регуляции углеводного обмена**: инсулин и глюкагон. Секреция этих гормонов главным образом зависит от **концентрации глюкозы в крови** и модулируется соматостатином третьим по значимости гормоном островков, совместно с гастроинтестинальными гормонами и автономной нервной системой. Система, контролирующая концентрацию глюкозы в крови, должна быть особенно четко организована, поскольку ей приходится реагировать на быстрые и значительные изменения (например, подъем уровня глюкозы в крови в результате приема пищи или его понижение вследствие расхода глюкозы при физической нагрузке). Наряду с действием на углеводный обмен инсулин оказывает также важное *анаболическое действие* на **обмен белков** и обладает *антилиполитической активностью* в **жировом обмене**. Самым часто встречающимся в клинике нарушением углеводного обмена является повышение концентрации глюкозы при **сахарном диабете**, что обусловлено либо недостатком инсулина в результате разрушения В-клеток **(1-й тип)**, либо ограничением действия инсулина **(2-й тип)**. Фундаментальные физиологические исследования в этой области медицины существенно способствовали тому, что лечение «болезни человечества» — сахарного диабета — стало более эффективным благодаря применению инсулина и пероральных антидиабетических препаратов.

89.1. ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ИНСУЛИН, АМИЛИН, ГЛЮКАГОН, СОМАТОСТАТИН, ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ ПОЛИПЕПТИД

Гормоны островков – это пептиды, которые синтезируются в специфических клетках поджелудочной железы. Из них 60 – 70 % составляют **В-клетки**, которые продуцируют инсулин и амилин, около 20 % – **А-клетки**, в которых образуется глюкагон (см. рис. 89.1) и 10 - 15 % - **D-клетки**, которые синтезируют соматостатин (см. рис. 86.13). Еще один тип клеток производит панкреатический полипептид, физиологическое значение которого не выяснено. Эндокринно-активные клетки расположены в островках Лангерганса (названы так в честь открывателя – немецкого студента-медика). Такая локализация позволяет осуществлять быструю регуляцию секреции гормонов в кровь. Эта регуляция осуществляется с помощью **паракринной передачи сигнала, а также с помощью дополнительного прямого межклеточного транспорта сигнальных веществ через многочисленные щелевые контакты**. Так как панкреатическая вена впадает в воротную вену, то концентрация всех гормонов поджелудочной железы в печени — самом важном для обмена веществ органе — в 2 - 3 раза выше, чем в остальной сосудистой системе. При стимуляции это соотношение возрастает в 5 – 10 раз.

89.1.1. Инсулин

Инсулин — это пептидный гормон, который синтезируется в В-клетках поджелудочной железы. Он состоит из двух аминокислотных цепей (А и В), связанных между собой дисульфидными мостиками. Молекула-предшественник, проинсулин, по структуре гомологична соматомединам (ИФР-1 и ИФР-2). Секреция инсулина в основном зависит от концентрации глюкозы в крови. Метаболизм глюкозы в В-клетке приводит к АТФ-зависимой деполяризации мембраны. В результате кальций входит внутрь клетки и вызывает экзоцитоз инсулина. Инсулин сильно понижает уровень сахара в крови, действуя на печень, мышцы и жировую ткань. В этом процессе оказываются задействованными все этапы углеводного, жирового, белкового обмена веществ, приводящие к снижению концентрации глюкозы крови. В результате происходит увеличение поступления глюкозы в клетку, а также стимуляция синтеза запасающих веществ, таких как гликоген, триглицериды и белок. Кроме того, инсулин действует антилиполитически и тормозит гидролитическое ращепление белков; поэтому инсулин является анаболическим гормоном. Инсулин — это самый важный фактор, контролирующий метаболизм в целях накопления питательных веществ.

Синтез инсулина в В-клетках

Инсулин состоит из двух пептидных цепей: А-цепи из 21 аминокислоты и В-цепи из 30 аминокислот; его молекулярная масса составляет около 6000 Да. Обе цепи связаны между собой дисульфидными мостиками (рис. 89.1). Инсулин образуется в результате протеолитического отщепления С-цепи (связывающий пептид) от молекулы-предшественника, **проинсулина**. Ген для синтеза инсулина локализован в 11-й хромосоме человека. С помощью соответствующей мРНК в эндоплазматическом ретикулуме синтезируется **препроинсулин** с молекулярной массой 11 500 Да. В результате отделения сигнальной последовательности и образования дисульфидных мостиков между цепями А, В и С появляется проинсулин, который в микровезикулах транспортируется к комплексу Гольджи. Там происходит

отщепление С-цепочки от проинсулина и образование цинк-инсулиновых гексамеров, которые как запас хранятся в «зрелых» секреторных гранулах. Во время экзоцитоза инсулин (А- и В-цепи) и С-пептид выделяются в эквимолярных количествах, причем еще около 15% инсулина остается в виде проинсулина. Последний оказывает лишь очень ограниченное биологическое действие, о биологическом действии С-пептида еще нет достоверных сведений. У инсулина очень короткий период полужизни, примерно 5—8 мин, у С-пептида — в 4 раза длиннее. В клинике измерение С-пептида в плазме используется для определения функционального состояния В-клеток и при терапии инсулином позволяет оценить остаточную секреторную емкость эндокринной части поджелудочной железы.

Секреция инсулина стимулируется глюкозой

Секреция инсулина в основном зависит от **концентрации глюкозы в крови**. Прием пищи стимулирует секрецию (рис. 89.2), а при уменьшении концентрации глюкозы, например во время поста, выброс тормозится. В стабильных условиях инсулин секретируется с интервалом в 15—20 мин. Такой **импульсный характер секреции** имеет значение, по-видимому, для эффективности действия инсулина и обеспечивает адекватную функцию инсулиновых рецепторов. При некоторых формах сахарного диабета ослабление секреторных выбросов рассматривается как первый признак заболевания. Стимуляция секреции инсулина внутривенным введением глюкозы вызывает **двухфазный секреторный ответ**. В первой фазе уже в течение нескольких минут происходит максимальный выброс инсулина, который через несколько минут опять ослабевает. Примерно через 10 мин наступает вторая фаза, во время которой повышенная секреция инсулина сохраняется. Полагают, что обе фазы обеспечивают различные запасающие формы инсулина. Возможно также, что ответственными за такую двухфазную секрецию являются разнообразные паракринные и ауторегуляторные механизмы островковых клеток.

Уже давно известно, что пероральный прием углеводов вызывает значительно более сильную секрецию инсулина, чем их парэнтеральное введение, несмотря на одинаковую концентрацию глюкозы в крови в обоих случаях. Наряду с концентрацией глюкозы в данном процессе, очевидно, участвуют некоторые стимулируемые приемом пищи **гастроинтестинальные гормоны**, такие как гастрин, секретин, ГИП (гастроингибирующий пептид) и ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид типа 1). ГПП-1 образуется из энтерального проглюкагона (с аминокислотной последовательностью 7-36-амид). В настоящее время ГПП-1 рассматривается как самый сильный эндогенный стимулятор секреции инсулина, он участвует также в регуляции биосинтеза проинсулина (табл. 89.1).

Наряду со сложной регуляцией с помощью глюкозы и пептидных гормонов на секрецию инсулина оказывает влияние также **автономная нервная система**. В период покоя секреция инсулина стимулируется через β-адренорецепторы, при приеме пищи добавляется стимуляция через активацию блуждающего нерва (ацетилхолин). Торможение секреции инсулина происходит через *α-адренорецепторы*. Такое торможение является противоположно направленной регуляцией при угрозе гипогликемии, которая может наступить, например, во время поста или при тяжелой продолжительной работе. Наряду с действием через адренорецепторы секреция инсулина тормозится также пептидами: *соматостатином* (паракринный эффект), *галанином* (предположительно, нейропептид вегетативной нервной системы) и *амилином* (предположительно, аутокринно) (см. табл. 89.1).

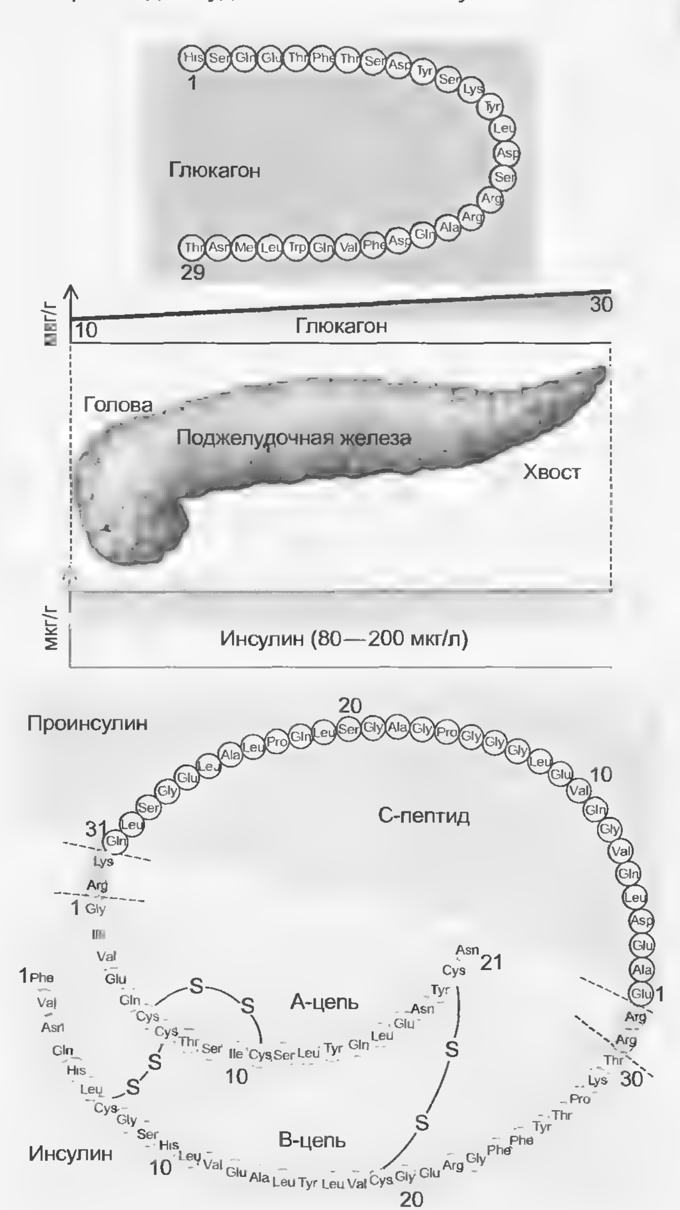


Рис. 89.1. Структура глюкагона, проинсулина и инсулина. Инсулин, состоящий из двух цепей: А и В, появляется в результате отщепления С-пептида в указанных участках. Третий по значимости гормон островков, соматостатин, представлен на рис. 86.13. В поджелудочной железе В-клетки, вырабатывающие инсулин, распределены равномерно, тогда как А-клетки, производящие глюкагон, сосредоточены в хвосте поджелудочной железы

Механизм стимуляции секреции инсулина глюкозой или гормонами в значительной степени выяснен (рис. 89.3). Увеличение концентрации **АТФ** в результа-

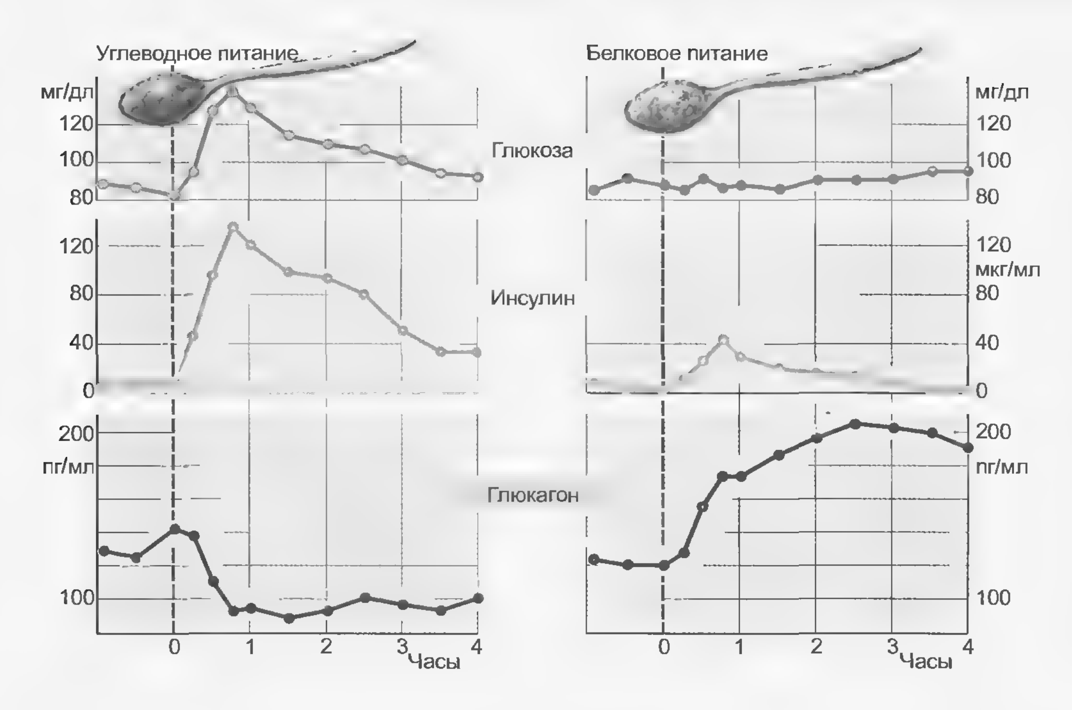


Рис. 89.2. Секреция инсулина и глюкагона после приема пищи. При питании чистыми углеводами (увеличение концентрации глюкозы в плазме) концентрация инсулина в плазме сильно возрастает, тогда как глюкагона — падает (левая сторона рисунка). При преимущественно белковом питании стимулируется секреция и инсулина, и глюкагона

те окисления глюкозы является решающим этапом этого механизма. При возрастании концентрации глюкозы в плазме увеличивается количество АТФ, поступающей в В-клетки с помощью опосредованного переносчиком транспорта. В результате АТФ- (или от соотношения АТФ/АДФ) зависимый K^+-канал блокируется и происходит деполяризация мембраны клетки. Вследствие этого открываются потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы, внеклеточный Ca^{2+} устремляется внутрь клетки и активирует процесс экзоцитоза. Импульсный характер высвобождения инсулина является типичным примером разрядки В-клетки «пачками». Действие пероральных антидиабетических препаратов типа сульфанилмочевины (включая новейшие производные бензойных кислот) состоит в высвобождении инсулина. Эти препараты связываются с АТФ-зависимыми K^+-каналами и блокируют их (см. рис. 89.3). Возможно, дефекты АТФ-зависимых K^+-каналов являются важным патогенетическим фактором при диабете 2-го типа.

Таблица 89.1

Влияния на секрецию инсулина. Решающим является **прямая** стимуляция глюкозой. Действие глюкозы усиливают или тормозят различные факторы: **эндокринные** (ГПП-1, секретин, адреналин, норадреналин, ГИП), **паракринные** (соматостатин, амилин, панкреостатин) и **нейрональные** (вегетативная нервная система, галанин)

Прямая стимуляция	Усиление	Торможение
Глюкоза, фруктоза, аминокислоты (аргинин, лейцин), жирные кислоты, кетоны	ГПП-1, ГИП, секретин, ацетилхолин, β-адренорецепторы	α-адренорецепторы, соматостатин, галанин, амилин, панкреостатин

Клеточные механизмы действия инсулина очень многообразны и выяснены еще не полностью. Инсулиновый рецептор является тетрадимером и состоит из двух внеклеточных α-субъединиц со специфическими местами связывания для инсулина и двух β-субъединиц, которые имеют трансмембранную и внутриклеточную



Рис. 89.3. Механизм секреции инсулина. В результате метаболизма глюкозы в В-клетке островков поджелудочной железы образуется АТФ, которая блокирует специфический калиевый канал. Пероральные антидиабетические препараты типа сульфанилмочевины (СМ-тип) связываются с субъединицей SUR1 калиевого канала, который вследствие этого закрывается, т. е. без образования АТФ в результате гликолиза. Возможно, эта же система участвует также в патогенезе сахарного диабета 2-го типа

части. Рецептор относится к семейству *тирозинкиназных рецепторов* и очень сходен по структуре с соматомедин-С-(ИФР-1-)рецептором. Бета-субъединицы инсулинового рецептора с внутренней стороны клетки содержат различное число тирозинкиназных доменов, которые на первом этапе активируются с помощью **аутофосфорилирования**. Эти реакции запускают активацию следующей группы киназ (например, фосфатидилинозитол-3-киназы). Киназы индуцируют различные процессы фосфорилирования, с помощью которых в эффекторных клетках происходит активация большинства ферментов, участвующих в обмене веществ. Кроме того, **интернализация** инсулина вместе со своим рецептором в клетку, возможно, также имеет значение для экспрессии специфических белков.

Активация **инсулинозависимого переносчика глюкозы ГЛЮТ-4** (*глюкозы «транспортер». – Прим. ред.*) существенным образом стимулирует транспорт глюкозы через клеточную мембрану в скелетных мышцах, в сердце и жировой ткани. ГЛЮТ-переносчики – это белки, состоящие из более чем 500 аминокислот. Последовательности аминокислот в различных органах разные. К настоящему времени известно 5 разновидностей переносчика глюкозы, которые имеют обозначения от ГЛЮТ-1 до ГЛЮТ-5. Для пассивного транспорта глюкозы («облегченная диффузия») существует только один путь переноса. В некоторых тканях, таких как эндотелий сосудов мозга, и в клетках мозга существуют переносчики глюкозы, регуляция которых не зависит от инсулина (ГЛЮТ-1, -2, -3, -5). С их помощью осуществляется постоянное, в значительной степени независимое от инсулина и приема пищи обеспечение мозга глюкозой (ГЛЮТ-1 для сосудов мозга, ГЛЮТ-3 для нейронов). Механизмы действия инсулина на поступление аминокислот, калия, фосфора и магния в клетку еще не изучены.

Другим принципом регуляции действия инсулина является динамичность его рецепторов: их численность и сродство могут уменьшаться при продолжительном действии инсулина. Подобная регуляция рецепторов (так называемая **«негативная регуляция»**), возможно, является существенным патогенетическим механизмом при диабете 2-го типа и может быть связана с нарушением секреторных осцилляций инсулина.

В последние годы было также описано действие инсулина на **транскрипцию генов**. Введение инсулина приводит к стимуляции синтеза важных ферментов, участвующих в обмене веществ (например, амилазы и глюкокиназы). Возможно, это действие опосредуют белки, регулируемые инсулином.

Инсулин понижает сахар в крови и является запасающим гормоном в организме

В **печени** под действием инсулина происходит усиление поглощения глюкозы (ГЛЮТ-2-унипорт) и ее накопление в форме гликогена. Поступлению глюкозы в печень способствует стимуляция ее фосфорилирования с образованием глюкозо-6-фосфата (поддержание химических градиентов для нефосфорилированной глюкозы). Одновременно запускается процесс метаболизма глюкозы до пирувата и лактата (гликолиз). Гликогенолиз тормозится, и глюконеогенез из аминокислот блокируется. Глюкагон, антагонист инсулина, оказывает противоположное инсулину действие на все перечисленные процессы. Таким образом, углеводный обмен в печени решающим образом зависит от состояния равновесия между действием инсулина и глюкагона. Инсулин стимулирует поступление глюкозы в **мышцы** через свою, специфическую систему переноса (ГЛЮТ-4). Бóльшая часть поступившей таким образом глюкозы превращается в мышечный гликоген и в этой форме сохраняется. Лишь меньшая часть глюкозы путем гликолиза и окисления используется в качестве непосредственного источника энергии. Инсулин стимулирует также транспорт глюкозы в **жировые клетки** (ГЛЮТ-4). Превращение глюкозы в α-глицерофосфат усиливает процесс этерификации жирных кислот в их запасающую форму — триглицериды.

Инсулин тормозит расщепление жиров и белков

Обмен жиров. Активируя липопротеинлипазу в жировой ткани, инсулин способствует поступлению жирных кислот в клетку и их превращению в триглицериды. Кроме того, инсулин стимулирует метаболизм глюкозы через ацетил-КоА в триглицериды. Инсулин очень сильно тормозит липолиз триглицеридов. В *печени* инсулин тормозит β-окисление свободных жирных кислот и, таким образом, действует *антикетогенно*. При недостатке инсулина в тяжелых случаях характерным является именно увеличение количества кетоновых тел, что приводит к *кетоацидозу*.

Инсулин стимулирует также запасание жиров в форме триглицеридов и блокирует их распад (*липогенное действие*).

Обмен аминокислот и белков. Инсулин стимулирует поглощение аминокислот в мышцах. Прежде всего, это незаменимые аминокислоты: валин, лейцин, изолейцин, тирозин и фенилаланин. Подобный эффект, а также действие на трансляцию иРНК стимулируют синтез белка (*анаболическое действие*). Одновременно инсулин оказывает *антикатаболическое* действие, блокируя гидролитическое расщепление белков и выведение всех аминокислот (кроме аланина). Анаболические эффекты инсулина особенно выражены в мышечной ткани, но проявляются также в хрящевой, костной тканях и в печени.

Инсулин совместно с гормоном гипофиза СТГ способствует процессу роста. И, наконец, инсулин совместно с соматомединами участвует в синтезе белка, особенно в период развития и дифференцирования организма.

89.1.2. Амилин

Амилин — это пептидный гормон, состоящий из 37 аминокислот, который синтезируется в В-клетках вместе с инсулином и, по-видимому, имеет сходный с инсулином механизм секреции. Биологическое действие

амилина еще не очень хорошо известно, однако, по всей вероятности, он замедляет поступление глюкозы в кровь после приема пищи и подавляет секрецию глюкагона.

89.1.3. Глюкагон

Глюкагон является прямым антагонистом инсулина прежде всего в печени и частично в жировой ткани. Он синтезируется в А-клетках островков Лангерганса. Глюкагон выделяется при понижении концентрации глюкозы в крови и обеспечивает снабжение тканей, особенно мозга, глюкозой, вернее кетоновыми телами.

Синтез глюкагона в А-клетках

Глюкагон состоит из единственной цепи, которая включает 29 аминокислот и имеет молекулярную массу 3500 Да (см. рис. 89.1). Его аминокислотная последовательность гомологична некоторым гастроинтестинальным гормонам, таким как секретин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и ГИП. С эволюционной точки зрения это очень старый пептид, который сохранил не только свою форму, но и некоторые важные функции. Глюкагон, так же как и инсулин, синтезируется через препрогормон в А-клетках островков поджелудочной железы. Сходные с глюкагоном пептиды у человека также дополнительно образуются в различных клетках кишечника (*энтероглюкагон*, или ГПП-1). Посттрансляционное расщепление проглюкагона в различных клетках кишечника и поджелудочной железы происходит по-разному, так что образуется целый ряд пептидов, функции которых еще не выяснены. Циркулирующий в крови глюкагон примерно на 50 % связан с белками плазмы. Этот так называемый **большой глюкагон плазмы** биологически неактивен.

Секреция глюкагона, в противоположность инсулину, у нормально питающихся людей происходит относительно постоянно. Основными физиологическими стимулами секреции глюкагона являются: прием богатой протеинами пищи (см. рис. 89.2), введение аминокислот, особенно аргинина и аланина, а также продолжительная физическая работа и стресс. При гипогликемии секреция глюкагона может возрасти в 4 раза, однако инсулин ослабляет этот эффект. Раздражение блуждающего нерва, например во время приема пищи, и стимуляция α-адренорецепторов усиливают секрецию глюкагона, тогда как гипергликемия и соматостатин ее тормозят.

Глюкагон является антагонистом инсулина

Как уже упоминалось выше, глюкагон почти при всех вариантах действия на печень является прямым антагонистом инсулина. В то время как инсулин содействует синтезу запасающих форм углеводов, таких как гликоген, важным эффектом глюкагона является **расщепление гликогена** для высвобождения глюкозы. Выброс глюкозы из печени — основной эффект глюкагона (см. рис. 85.5).

Механизм действия глюкагона основывается на активации аденилатциклазы. цАМФ как вторичный мессенджер стимулирует ферменты, специфические для метаболизма глюкозы и жиров. Прежде всего, с помощью фосфорилирования активируется гликогенфосфорилаза, которая стимулирует расщепление гликогена и одновременно ингибирует гликогенсинтетазу. Инсулин является антагонистом этих эффектов глюкагона. Глюкагон стимулирует не только гликогенолиз и глюконеогенез, но и β-окисление свободных жирных кислот в печени. В результате количество триглицеридов уменьшается, и вместо них появляются кетоновые тела. Таким образом, глюкагон является *кетогенным* и *гипергликемическим* гормоном. В жировой ткани глюкагон действует *липолитически*; высвобождаемые при этом жирные кислоты под действием глюкагона в печени превращаются в ацетоацетаты.

89.1.4. Соматостатин

Соматостатин (СС) является почти универсальным регуляторным пептидом (14 аминокислот), который синтезируется не только в **D-клетках** островков Лангерганса. Он тормозит процессы секреции в большом числе различных клеток, активируя тормозной G-белок G_i системы цАМФ. В островках Лангерганса соматостатин действует паракринным путем, вызывая выраженное торможение секреции инсулина и глюкагона.

В желудочно-кишечном тракте СС действует на многие абсорбционные процессы и перистальтику, необходимые для усвоения пищи. Происходящее в результате замедление этих процессов, возможно, улучшает поглощение питательных веществ мукозой; одновременно инсулин и глюкагон модулируют дальнейшие процессы метаболизма. **Секрецию** соматостатина *стимулируют*: глюкоза, аминокислоты, свободные жирные кислоты, ВИП, ХЦК, глюкагон, секретин, ацетилхолин и β-адренергические соединения. *Торможение* секреции соматостатина происходит через α-адренорецепторы.

89.1.5. Панкреатический полипептид

В клетках особого типа островков Лангерганса образуется панкреатический полипептид, состоящий из 36 аминокислот. Его секреция существенно увеличивается при питании, богатом белками, при работе, во время поста и при гипергликемии. Однако до сих пор не было описано какое-либо важное физиологическое действие этого пептида.

89.2. ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ УРОВЕНЬ САХАРА КРОВИ

Регуляция концентрации глюкозы в крови после приема пищи, как было представлено выше, является важной функцией инсулина. Инсулин стимулирует все метаболические механизмы, приводящие к *понижению глюкозы в крови* (усиление поглощения глюкозы клетками и синтез гликогена, торможение гликогенолиза и глюконеогенеза). До сих пор не найден ни один дополнительный фактор или механизм, который мог бы неза-

висимо от инсулина понижать концентрацию глюкозы в крови. Инсулину, однако, противостоит целый ряд так называемых *гормонов антагонистической регуляции*: глюкагон, катехоламины, кортизол и СТГ (см., например, рис. 89.4). Все перечисленные соединения, являясь антагонистами инсулина, с помощью различных механизмов вызывают повышение уровня глюкозы в крови, когда этот уровень понизился вследствие сильной мышечной работы, стресса или поста. Аналогичным образом прием пищи, богатой белками, является сильным стимулятором секреции этих гормонов, особенно глюкагона (см. рис. 89.2). Такой механизм предотвращает индуцируемую инсулином сильную гипогликемию. Для инсулина прием богатой белками пищи также является секреторным раздражением (см. рис. 89.2), которое приводит к торможению выброса глюкозы из печени.

89.3. Причины развития сахарного диабета

Сахарный диабет — это хроническое заболевание обмена веществ, причиной которого является недостаток инсулина или ослабление его действия (рис. 89.5). Основным симптомом является **гипергликемия**, которая может возникнуть не только после приема пищи (толерантность к глюкозе), но и во время поста. Долго длящаяся гипергликемия, которая в тяжелых случаях связана с ацидозом и кетозом (**кетоацидоз**), может привести к тяжелым побочным заболеваниям, обусловленным главным образом дефектами средних и мелких сосудов, прежде всего сетчатки глаза и клубочков почек (*диабетические микроангиопатии*). Типичными, сопровождающими сахарный диабет заболеваниями являются различные *неврологические расстройства*, особенно периферической нервной системы, а также усиление и раннее появление *атеросклероза*. Отсутствие лечения или грубое нарушение диеты может привести к острому, уг-

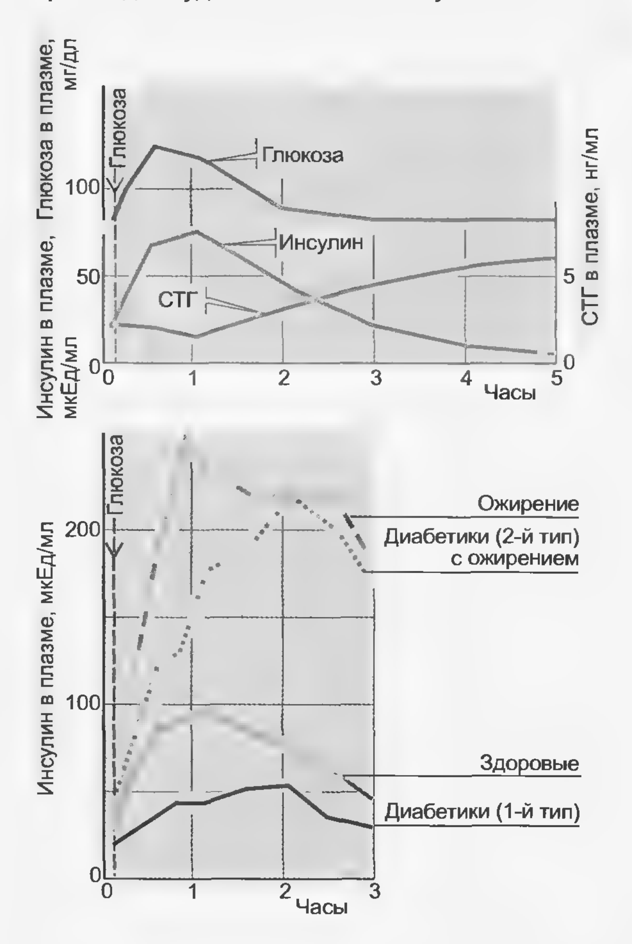


Рис. 89.4. Секреция инсулина и гормона роста (СТГ) у здорового человека и у больного диабетом. После нагрузки глюкозой стимуляция секреции СТГ происходит значительно позже, чем стимуляция инсулина (вверху). У людей с ожирением, а также у пациентов с сахарным диабетом и избыточным весом после нагрузки глюкозой инсулин выделяется в увеличенном количестве (гиперинсулинизм; внизу)



Рис. 89.5. Патогенетические механизмы возникновения сахарного диабета. Нарушения, приводящие к сахарному диабету, могут происходить на различных этапах: биосинтеза, секреции, транспорта и действия на клетки-мишени

рожающему жизни состоянию, которое характеризуется массированной гипергликемией, нарушениями обмена электролитов, выраженным кетоацидозом и в конечном итоге потерей сознания (**диабетическая кома**). Наряду с кетоацидозной существует также гиперосмолярная диабетическая кома, вызванная сильным повышением сахара в крови без ацидоза, которая может наступить при диабете 2-го типа. Когда сахар крови в течение долгого времени значительно повышен, происходит усиление гликозилирования гемоглобина, HbA. Таким образом, при долговременном лечении больным диабетом важно проводить измерения гликозилированной части гемоглобина (HbA_{1c}, в норме 4 - 6 %).

По патогенетическим признакам различают две формы диабета:

Диабет 1-го типа, впервые чаще появляется в молодом возрасте и поэтому называется **ювенильным диабетом**. Он характеризуется тем, что В-клетки поджелудочной железы оказываются неспособными производить достаточное количество инсулина. Пациенты нуждаются в ежедневном введении инсулина. В связи с этим для обозначения диабета 1-го типа до недавнего времени использовалось сокращение **ИЗСД** (инсулинозависимый сахарный диабет). У таких пациентов иммунные процессы (вирусные инфекции и аутоиммунные реакции) привели к разрушению В-клеток. Механизм этих нарушений еще не выяснен. По всей вероятности, лица, имеющие определенные, известные теперь *HLA-антигены*, особенно подвержены риску заболеть диабетом 1-го типа в результате инфекционных воздействий. В настоящее время используется заместительная терапия человеческим инсулином, изготовленным с помощью генно-инженерных технологий. Пациенты с этой формой диабета должны пожизненно соблюдать соответствующую диету и получать инсулин. Масштабные клинические исследования последних лет показали, что для диабетика необходимо подобрать такое введение инсулина, чтобы сахар крови в течение 24 ч по возможности находился в нормальных пределах, только в этом случае можно действенно ограничить фатальные поздние последствия этого заболевания.

При диабете 2-го типа в первые годы заболевания в большинстве случаев нет необходимости в терапии инсулином. Помогают снижение веса тела, строгая диета, физическая активность и применение пероральных антидиабетических препаратов. Этиология этого типа диабета очень сложная, причем большую роль играют генетические факторы. Причиной может являться как резистентность к инсулину, снижение рецепторной функции, так и нарушение его секреции. Чрезмерный вес может вызвать относительную резистентность к инсулину, прежде всего в скелетных мышцах. Поэтому у пациентов с ожирением, больных диабетом или без него, часто возникает гиперинсулинемия (см. рис. 89.4).

При диабете обоих типов после многих лет болезни могут наступать тяжелые поздние последствия. Они в особой мере обусловлены макро- и микроангиопатиями.

Существуют также патологические гипогликемические состояния, которые в особенно тяжелых случаях могут привести к **гипогликемическому шоку**. Шок возникает в результате недостаточного снабжения ЦНС глюкозой и поэтому даже кратковременное пребывание в таком состоянии представляет угрозу для жизни. Гипогликемический шок может наступить и при неправильном введении инсулина или питании, а также при приеме инсулинотропных лекарственных препаратов (например, производных сульфанилмочевины). Редко встречается тип гипогликемии, при котором инсулин могут вырабатывать опухоли (*инсулиномы*).

Резюме

1. Эндокринную функцию поджелудочной железы выполняют три типа клеток островкового аппарата. Они продуцируют инсулин, глюкагон, соматостатин и амилин.

2. Инсулин представляет белок, который синтезируется В-клетками из молекулы-предшественника. Это единственный гормон, который снижает уровень глюкозы в плазме крови за счет усиления поглощения клетками глюкозы и превращение ее в запасную форму (гликоген), а также за счет усиления транспорта глюкозы в жировые клетки.

3. Секреция инсулина стимулируется, главным образом, содержанием глюкозы, а также гастроинтестинальными гормонами: ГПП-1, ГИП, гастрином и секретином. Нервная система стимулирует секрецию через β-адренорецепторы в состоянии относительного покоя и через активацию блуждающего нерва при приеме пищи. Торможение секреции осуществляется через возбуждение α-адренорецепторов, а также гуморально соматостатином, галанином и амилином.

4. А-клетки вырабатывают глюкагон — антагонист инсулина. Основным стимулом к секреторной активности служит прием пищи, богатой белками, снижение содержания глюкозы в крови, а также длительная физическая и эмоциональная нагрузка.

5. D-клетки островка Лангерганса синтезируют соматостатин, который тормозит секрецию инсулина и глюкагона через активацию G_i-белка системы цАМФ. Секрецию соматостатина стимулируют: глюкоза, аминокислоты, свободные жирные кислоты, ВИП, ХЦК, глюкагон, секретин, ацетилхолин, стимуляция β-адренорецепторов. Торможение осуществляется при активации α-адренорецепторов

6. Недостаток инсулина или ослабление его действия приводит к гипергликемии — основному симптому сахарного диабета. Различают диабет 1-го типа, когда В-клетки не способны синтезировать достаточное количество инсулина, и диабет 2-го типа, когда гипергликемия развивается вследствие снижения рецепторной функции, или же как следствие нарушения секреции.

Вопросы для повторения

1. Какие гормоны синтезируются островковым аппаратом поджелудочной железы?
2. Что такое инсулин, как он синтезируется?
3. Опишите основные влияния инсулина на обмен веществ.
4. Перечислите факторы, стимулирующие и тормозящие секрецию инсулина.
5. Что представляет собой диабет и каковы его причины?
6. Дайте характеристику глюкагона и соматостатина.



STEFAN SILBERNAGL

Раздел XIII

ФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК



КРАТКИЙ ОБЗОР

Болезнь почек может иметь серьезные последствия и даже оказаться опасной для жизни. Еще несколько десятков лет назад полное выключение функций почек означало смертный приговор. К счастью, сегодня машинный диализ (искусственная почка), перитонеальный диализ или трансплантация почки почти всегда могут изменить судьбу таких пациентов к лучшему. Твердо установлено, что почки выполняют жизненно важные функции.

90.1. ЧТО ПРОИСХОДИТ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ?

Большинство функций почек (табл. 90.1) может быть проиллюстрировано на примере последствий почечной недостаточности. У таких пациентов происходит накопление или задержка в организме мочевины, креатинина, мочевой кислоты, ионов аммония, полиаминов и других конечных продуктов обмена веществ. По всей видимости, эти соединения могут покинуть организм только в составе мочи. Таким образом, речь идет о **веществах, выводимых исключительно с мочой**, для которых решающую **функцию утилизации** выполняют почки.

Таблица 90.1

Функции почек

Удаление из организма веществ, выводимых исключительно с мочой (например, мочевина, мочевые кислоты, креатинин)
Гомеостаз: Na^+ [объем внеклеточной жидкости], K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, фосфат, H^+, HCO_3^- и др.
Долговременная регуляция кровяного давления
Участие в метаболизме белков, пептидных гормонов, токсинов, в глюконеогенезе и др.
Образование гормонов: кальцитриола, эритропоэтина, ренина (фермент) → ангиотензин
Участие в регуляции гомеостаза, опосредованное гормональным воздействием: антидиуретический гормон (АДГ (ADH)), альдостерон, адреналин, предсердный натрийуретический фактор (АНФ (ANF)), кальцитриол, паратиреоидный гормон ПТГ (PTH), простагландины и др.

Кроме того, недостаточность функции почек сопряжена с нарушением **электролитного и водного балансов**, в особенности, если потребление воды и солей строго не регламентировано. За счет накопления больших объемов воды при высоком потреблении поваренной соли увеличивается объем жидкости во внеклеточном пространстве, что приводит к возникновению отеков (прежде всего в легких). При повышенной калиевой нагрузке быстро развивается угрожающая гиперкалиемия, что справедливо также для магния и фосфата.

Таким образом, почки регулируют водный и электролитный обмен в зависимости от потребностей организма. Поддерживая гомеостаз (*регулируемое постоянство констант жидкой внутренней среды организма*), контролируемый большей частью гормонально, почки поддерживают, например, на постоянном уровне объем внеклеточной жидкости, участвуют в поддержании кислотно-щелочного равновесия, постоянства осмотического давления в плазме крови и в поддержании определенной концентрации ионов в плазме и внеклеточной жидкости.

Пациенты с заболеваниями почек часто страдают от повышенного артериального давления (гипертонии). Это означает, что почки принимают участие и в **регуляции кровяного давления**. Происходит это при участии ренина, фермента, вырабатываемого почкой. Ренин приводит к образованию и появлению в плазме крови ангиотензина I, а затем с помощью ангиотензинконвертирующего фермента — к появлению ангиотензина II, который стимулирует выброс альдостерона корой надпочечника.

Почечная недостаточность приводит также к снижению уровня определенных гормонов: эритропоэтина, вследствие чего развивается анемия (гл. 9), или кальцитриола.

При недостатке последнего возникает опасность развития гипокальциемии и, как реакции на это, вторичного гиперпаратиреоза. Итак, с одной стороны, почки являются важным **местом синтеза гормонов**. С другой стороны, при почечной недостаточности в крови увеличивается концентрация гормонов, образующихся вне почки. Это частично связано с тем, что почки являются еще и **местом переработки пептидных гормонов**.

В заключение стоит отметить, что почки выполняют и другие важные **функции, участвуя в обмене веществ** всего организма. Например, в почках происходит процесс глюконеогенеза (в том числе из глутамина; **углеводный обмен**) и синтез аргинина (из цитруллина; **обмен белков**), это два примера таких функций.

90.2. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О СТРОЕНИИ ПОЧКИ

Чтобы ответить на вопрос: как почки справляются со своими задачами, мы должны познакомиться со строением этого парного органа (рис. 90.1 и 90.2). Каждая почка имеет артериальный приток (a. renalis), венозный отток (v. renalis), лимфатические сосуды и **мочеточник**, по которому оттекает постоянно образующаяся в почках моча. По левому и правому мочеточникам моча попадает в **мочевой пузырь** и собирается там, чтобы время от времени выводиться оттуда через **мочеточник (уретру)** (микция, или мочеиспускание).

На гистологических срезах под микроскопом (рис. 90.3) в корковом веществе почек, лежащем близко к поверхности, можно увидеть хаотичное переплетение канальцев и разбросанные между ними круглые почечные тельца, образованные капиллярами клубочков. Клубочек вместе с выходящим из него почечным канальцем входит в состав **нефрона**. В каждой почке находится более миллиона таких нефронов.

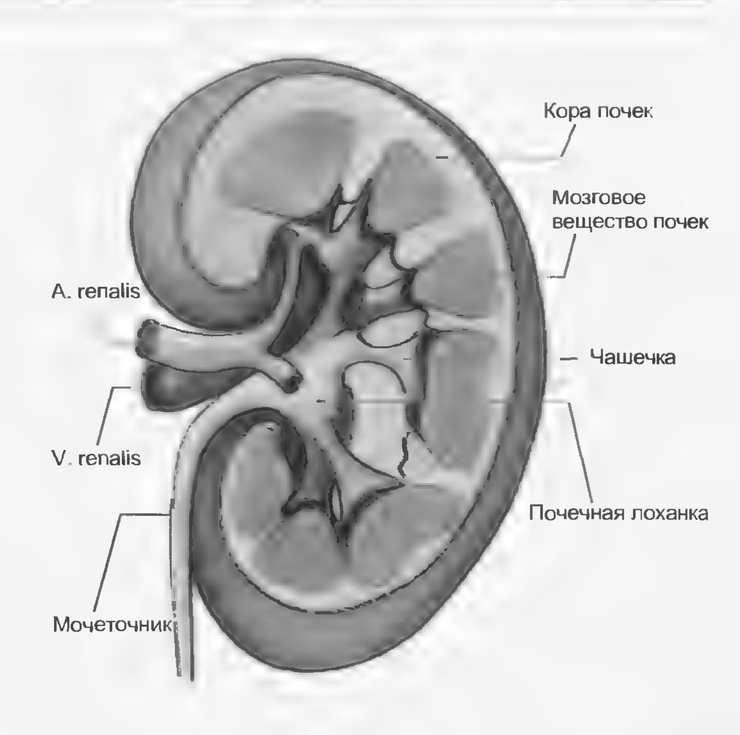


Рис. 90.2. Строение почки. Здесь изображена задняя сторона правой почки в разрезе. Демонстрируются слои паренхимы почек (кора и мозговое вещество почки), а также система чашечек и почечной лоханки. Вся почка окружена ригидной (плохо растяжимой) капсулой

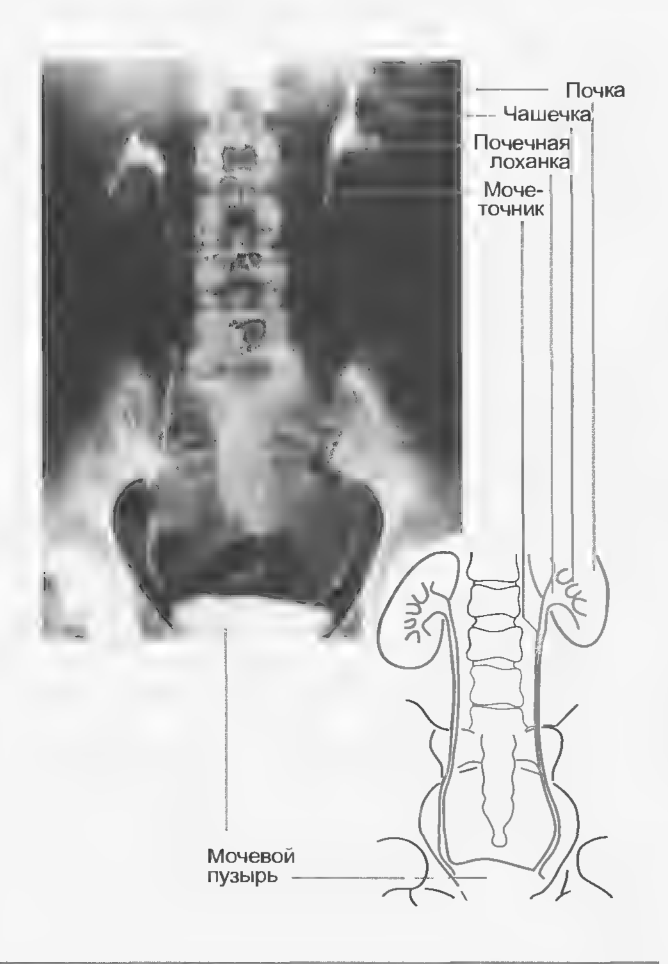


Рис. 90.1. Мочевыводящие пути. В результате введения пациентам контрастных веществ, быстро выводимых в результате канальцевой секреции и в большинстве своем содержащих йод, мочевыводящие пути становятся видимыми на урограмме. Моча собирается в чашечках и попадает через почечную лоханку и мочеточники в мочевой пузырь. Отток мочи обеспечивается перистальтикой мочеточников, она различима в левом мочеточнике (справа на рисунке) — прерывание контура (рентгенограмма: Г. Шиндлер)



Рис. 90.3. Микроскопическое строение почки. На данном срезе почки видны три клубочка (диаметром около 0,2 мм), которые опутаны извитыми канальцами (проксимальными и дистальными) (см. также рис. 92.1; гистологический срез: У. Пфайфер). Между ними проходят околоканальцевые капилляры. Для наглядности часть структур выделена темно-серым цветом

90.3. ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ МОЧИ

Правильно на этот вопрос впервые ответил немецкий физиолог К. Людвиг (C. Ludwig) в середине XIX в. (рис. 90.4). Он утверждал, что моча изначально образуется в результате **фильтрации в клубочках**. При этом кровяное давление в капиллярах клубочка «выдавливает» из них первичную мочу. Образующаяся таким образом **первичная моча (ультрафильтрат)** соответствует по своему составу плазме крови. Конечная моча имеет совершенно иной состав. К. Людвиг объяснял это тем, что вещества, отсутствующие в конечной моче, **реабсорбируются** на протяжении канальцев. Это означает, что из просвета канальцев вещества попадают в околоканальцевые капилляры и возвращаются обратно в кровь. Он считал, что это происходит за счет процессов пассивной диффузии. Однако сейчас известно, что это правильно лишь отчасти: целый ряд веществ удаляется из просвета канальцев посредством **активного транспорта**. Остается лишь объяснить, почему количество некоторых веществ в конечной моче больше, чем в клубочковом фильтрате: клетки канальцев не только реабсорбируют, но могут дополнительно **активно выделять некоторые вещества в просвет нефрона путем канальцевой секреции**, т.е. переносить их из околоканальцевых капилляров в просвет канальцев.



Рис. 90.4. Карл Ф. Людвиг (1816—1895; физиолог в Марбурге, Цюрихе, Вене и Лейпциге) в 1842 г. впервые выдвинул гипотезу о том, что моча образуется в результате ультрафильтрации в клубочке и затем модифицируется за счет канальцевой реабсорбции (литография М. Брёделя по рисунку Людвига Кануса, 1867)

В результате возникает следующая картина: клубочковый фильтрат содержит все растворенные в плазме крови микромолекулы и даже в аналогичных концентрациях. Поскольку **скорость клубочковой фильтрации (GFR)** обеих почек составляет около **180 л в сутки** (см. табл. 92.1), наши почки профильтровывают огромные количества растворенных в плазме крови веществ. (Отношение «фильтруемое количество/время» вычисляется умножением соответствующих концентраций вещества в плазме крови и моче на



Рис. 90.5. Фильтруется (почти) все; решение о выделении принимается в канальцах и в собирательной трубочке. Если вещество не реабсорбируется и не секретируется, что справедливо, например, для креатина (с небольшими ограничениями), то

$$\frac{\text{Профильтрованное количество}}{\text{Время}} = \frac{\text{Выделенное количество}}{\text{Время}},$$

т.е. экскретируемая фракция (FE) составляет 1,0 или 100%. Мочевина частично реабсорбируется (FE ≈ 0,4; см. также подпись к рис. 95.3), глюкоза реабсорбируется практически полностью (FE = 0,0005), а вода, Na^+, K^+ и другие вещества — в зависимости от потребностей организма (в том числе под влиянием гормональной регуляции). За счет канальцевой секреции FE может быть больше 1, в экстремальных случаях может достигать даже 5 (гиппуровая кислота, парааминогиппуровая кислота)

скорость клубочковой фильтрации; см. далее.) Для натрия, например, это количество составляет ежедневно около 26000 ммоль, для глюкозы и мочевины — от 800 до 1000 ммоль. В **конечной моче** могут появляться совершенно иные процентные соотношения этих веществ (выделяемая фракция — экскретируемая фракция (FE); рис. 90.5)).

Крайне высокая скорость фильтрации в сочетании с процессами реабсорбции, которые происходят с различной степенью в разных отделах нефрона, обеспечивает выполнение всех требований, предъявляемых к почкам: в большом количестве организм покидают конечные продукты обмена веществ, выводимые исключительно с мочой (например, креатинин, сульфат и мочевина), тогда как экскреция воды и электролитов может изменяться в широком диапазоне в зависимости от потребностей организма. За счет большого количества фильтрата вещества, **попадающие в просвет нефрона в результате клубочковой фильтрации** (например, гиппуровая кислота), обеспечиваются большим объемом жидкости для растворения, что способствует их быстрому удалению из организма (см. рис. 90.5).

90.4. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

В XVII в. исследование почек из-за их труднодоступности сводилась к анализу мочи. Результаты анализа вместе с гистологическими данными в середине XIX в. были положены в основу фундаментальной гипотезы о внутрипочечном образовании мочи. Лишь в XX в. были разработаны новые **методы исследования**, позволившие лучше понять функции почек. Так, около 1930 г. был разработан метод измерения клиренса, используемый и по сей день, который позволяет количественно оценить функции почек. Первые попытки исследования того, что происходит внутри этого «черного ящика», были предприняты уже в 1920-х гг., когда на лягушке впервые были пунктированы отдельные почечные канальцы. Этот метод принес свои плоды лишь 40 лет спустя, когда были разработаны ультрамикрометоды, позволяющие измерять в небольших пробах мочи (в пределах нескольких нанолитров, 10^{-9}) количественное содержание таких веществ, как Na^+, глюкоза, инулин и т.д. Микропункция, микроинфузия и микроперфузия одиночных почечных канальцев крысы in vivo (рис. 90.6) обеспечили обилие новой информации о почке и показали, насколько гетерогенно работают отдельные отрезки почечных канальцев. Впоследствии изолированные канальцы были перфузированы in vitro. Базальная мембрана и мембрана щеточной каемки были выделены в виде везикул, что позволило раздельно исследовать их свойства. Клетки эндотелия почки были выращены в культуре тканей. Также удалось измерить ионные токи, протекающие через отдельные каналы мембраны. Эти исследования были выполнены с помощью метода patch-clamp, за разработку которого в 1991 г. была вручена Нобелевская премия в области физиологии Е. Нееру и Б. Сакману (E. Neher, B. Sackman). И наконец, недавно удалось выделить и определить структуру молекул-переносчиков и структуру каналов мембраны. Понимание функции почек необыкновен-

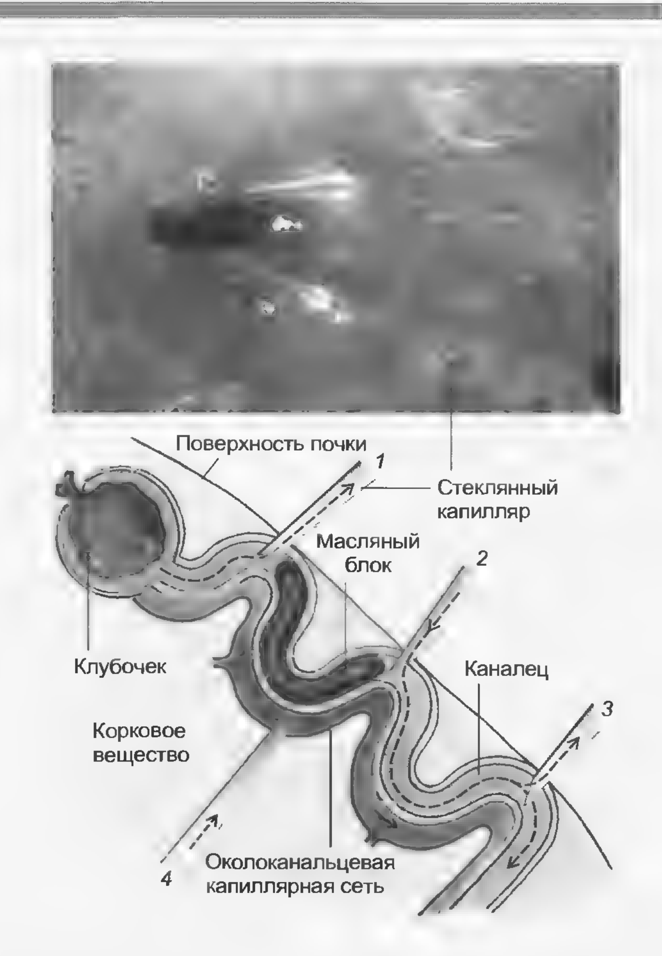


Рис. 90.6. Микропункция отдельного почечного канальца (у подопытного животного, находящегося под наркозом, в большинстве случаев — крысы; см. фотографию) позволяет исследовать функцию отдельного канальца in vivo в интактной почке. Под микроскопом тонкие стеклянные капилляры (на рисунке капилляры *1*—*4*, размер кончика около 10 мкм) прокалывают поверхностные канальцы. (На фотографии показано прокалывание поверхности почки.) Собранная в капилляре *1* проба при сравнении с плазмой крови говорит о том, как изменился состав первичной мочи между клубочком и точкой пункции (например, рис. 94.4,*1*; 94.6; 94.7; 95.3; 96.2 и 97.1). Капилляр *2* соединен с микроперфузионным насосом. Так, в каналец может быть введена жидкость специально выбранного состава (например, одновременно могут подаваться в известных концентрациях вещество А и инулин). Изменение состава этой жидкости (проба собирается капилляром *3*) анализируется после ее прохождения по канальцу (падение концентрации вещества А по отношению к концентрации инулина в подаваемой перфузионной жидкости равно реабсорбции данного вещества). Масляный блок, введенный выше капилляра *2* по ходу течения мочи (на фотографии темно-зеленый), препятствует смешиванию тестируемой жидкости с естественной мочой канальца. С помощью капилляра *4* можно вводить различные растворы в околоканальцевую капиллярную сеть и, таким образом, может быть изучена секреция определенного вещества из крови в просвет канальца

но возросло благодаря знаниям о канальцевых, клеточных, внутриклеточных и молекулярных механизмах, лежащих в основе их деятельности. Все же, интегративные функции почек, например регуляция кровяного давления, могут быть исследованы лишь на интактном организме животного. Современные высокочувствительные и одновременно нетравмирующие методы исследования обеспечили значительное продвижение и в данном направлении.

К сожалению, из-за недостатка места в этом учебнике не представляется возможным подробнее описать историю и методы исследования почек. Хотя заинтересованный читатель сможет найти захватывающее изложение истории и описание методов в соответствующих более подробных работах.

Резюме

1. Почки выполняют ряд функций, основными из которых являются следующие:

а) утилизация ряда соединений, которые могут покинуть организм только в составе мочи;

б) поддержание электролитного и водного балансов;

в) поддержание гомеостаза (почки поддерживают на постоянном уровне объем внеклеточной жидкости, участвуют в поддержании кислотно-щелочного равновесия, постоянства осмотического давления в плазме крови и в поддержании определенной концентрации ионов в плазме и внеклеточной жидкости);

г) участие в регуляции кровяного давления;

д) синтез гормонов;

е) переработка пептидных гормонов;

ж) выполняют важные функции, участвуя в обмене веществ всего организма.

2. Каждая почка имеет артериальный приток (a. renalis), венозный отток (v. renalis), лимфатические сосуды и мочеточник, по которому оттекает постоянно образующаяся в почках моча. По левому и правому мочеточникам моча попадает в мочевой пузырь и накапливается там, а затем время от времени выводится оттуда через мочевую трубочку.

3. В корковом веществе почек, лежащем близко к поверхности, можно увидеть хаотичное переплетение канальцев и разбросанные между ними круглые почечные тельца, образованные капиллярами клубочков. Клубочек вместе с выходящим из него почечным канальцем входит в состав нефрона.

4. Моча изначально образуется в результате фильтрации в клубочках. При этом кровяное давление в капиллярах клубочка «выдавливает» из них первичную мочу. Последняя соответствует по своему составу плазме крови. Конечная моча имеет совершенно иной состав. Вещества, отсутствующие в конечной моче, реабсорбируются по всей длине канальцев. Это означает, что из просвета канальцев вещества попадают в околоканальцевые капилляры и возвращаются обратно в кровь. Клетки канальцев не только реабсорбируют, но могут дополнительно активно выделять некоторые вещества в просвет нефрона путем канальцевой секреции, т.е. переносить их из околоканальцевых капилляров в просвет канальцев.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о строении почек.
2. Какие функции выполняют почки?
3. Расскажите о том, как образуется моча.
4. Охарактеризуйте методы исследования почек.
5. Что происходит при почечной недостаточности?



ГЛАВА

КЛИРЕНС ВЕЩЕСТВА

Клиренс вещества — это скорость, с которой объем плазмы полностью очищается от данного вещества почками в единицу времени.

Стенка почечных канальцев непроницаема для инертного вещества инулина, поэтому профильтровавшееся и выводимое количество инулина равны. Соответственно, зная концентрации инулина в плазме крови и моче, можно вычислить скорость клубочковой фильтрации (GFR): GFR = клиренс инулина = $\dot{V}_u U_{in}/P_{in}$ (мл/мин). Клиренс эндогенного креатинина приблизительно равен GFR, поэтому концентрация креатинина в плазме крови теоретически может быть использована в качестве индикатора скорости клубочковой фильтрации: концентрация креатинина в плазме крови обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации. Однако на практике данная зависимость лишь частично соответствует истине. Клиренс (C) может быть определен для любого свободно фильтруемого вещества X. Если отношение C_X/GFR < 1, то данное вещество будет реабсорбироваться почечными канальцами (как например, Na^+, глюкоза); если же C_X/GFR > 1, то это вещество секретируется в просвет почечных канальцев (например, парааминогиппуровая кислота (PAH). Отношение C_X/GFR определяет экскретируемую фракцию (fractional excretion (FE)), т.е. ту часть профильтровавшегося количества вещества X, которая выводится из организма. Реабсорбируемая фракция = 1 – FE.

Высокая скорость клубочковой фильтрации (т.е. объем фильтрата, образующийся в единицу времени: GFR) является решающей для нормальной функции почек. Обычно GFR **составляет 85—135 мл/мин на каждые 1,73 м² поверхности тела**. Многие заболевания почек опасны из-за того, что они приводят к значительному снижению величины GFR. Поэтому измерение GFR становится главной задачей, когда необходимо оценить работу почек. Как же можно измерить у пациентов скорость протекающей внутрипочечной фильтрации?

В соответствии с правилом, введенным в обиход А. Фиком (A. Fick), с помощью растворенного в плазме крови вещества-индикатора, концентрация которого измеряется на входе (артерия) и на выходе (вена) любого органа, можно рассчитать объемную скорость плазмотока через данный орган (рис. 91.1). Что это означает в случае почки? Принципиально существуют три способа, с помощью которых может быть увеличено количество определенного вещества в просвете нефрона — структурной и функциональной единицы почек: это **фильтрация**, **секреция** и **метаболический синтез**. Также существует три возможности снижения количества вещества в просвете нефрона: **реабсорбция, экскреция и метаболическое расщепление**. Если в крови циркулирует вещество, например полисахарид **инулин**, который: свободно фильтруется, не реабсорбируется, не секретируется, не синтезируется и не расщепляется в просвете нефрона, то он может попасть в просвет почечных канальцев лишь в результате фильтрации и может быть выделен из организма только с мочой. В результате справедливо утверждение:

$$\frac{\text{Профильтрованное количество инулина}}{\text{Время}} =$$

$$= \frac{\text{Выведенное с мочой количество инулина}}{\text{Время}}. \quad (91.1)$$

Так как отношение «количество вещества в растворе/время» равно отношению «объем раствора/время», то концентрация вещества, а кроме того, концентрация



Рис. 91.1 Клиренс инулина (C_{in}) — скорость клубочковой фильтрации (GFR), поскольку инулин свободно фильтруется, но не реабсорбируется и не секретируется в просвет нефрона. Скорость клубочковой фильтрации (GFR) рассчитывается из соотношений количеств вещества-индикатора на входе (артерия) и на выходе (вена) почки в соответствии с правилом, которое в 1872 г. впервые применил для неинвазивного определения минутного объема сердца Адольф Фик (1829—1901; физиолог в Марбурге, Цюрихе и Вюрцбурге). В норме GFR составляет около 85—135 (в среднем около 125) мл/мин на 1,73 м² поверхности тела

свободно фильтруемого вещества, такого как инулин, в плазме крови и фильтрате практически равны (P_{in} [г/л]), уравнение 91.1 может быть записано в следующем виде:

$$(\text{GFR})\,P_{in} = \dot{V}_u U_{in}, \qquad (91.2)$$

где GFR — скорость клубочковой фильтрации, мл/мин; P_{in} — концентрация инулина в плазме крови, г/л; $\dot{V}_u$ — скорость образования мочи, мл/мин; U_{in} — концентрация инулина в конечной моче, г/л. На практике инулин вводится в организм, а затем измеряется его концентрация (например, фотометрически) в плазме крови и моче. Для определения $\dot{V}_u$ сначала опорожняется мочевой пузырь (эта моча не берется в расчет: объем и время равны 0), после чего моча собирается в течение длительного (12 – 24 ч) периода времени. Разделив собранный объем мочи на время, прошедшее с момента первичного опорожнения мочевого пузыря, получают $\dot{V}_u$. С помощью **правила Фика** можно напрямую рассчитать величину GFR, используя преобразованное уравнение (91.2):

$$\text{GFR} = \dot{V}_u U_{in}/P_{in}. \qquad (91.3)$$

Правая часть уравнения (91.3) называется **клиренсом**, и, таким образом, клиренс инулина (C_{in}) равен GFR.

Поскольку инфузия инулина является трудоемким методом, клиренс инулина определяется лишь в исключительных случаях. Проще проводить измерение GFR с помощью индикатора, который обычно находится в плазме крови, — креатинина. Он образуется из фосфокреатина в процессе обмена веществ в мышцах. Эндогенный креатинин не столь строго, как инулин, соответствует названным критериям (в том числе отсутствию секреции), но при этом определение **клиренса эндогенного креатинина** вполне достаточно для рутинной проверки фильтрационной способности почек.

Предположим, что синтез креатинина в организме постоянен (что и наблюдается на самом деле за исключением случаев интенсивной мышечной работы). Тогда при снижении GFR **концентрация креатинина в плазме крови (P_{kr})** будет увеличиваться: чем ниже GFR, тем выше P_{kr}. Можно ли проигнорировать расчет клиренса, и уже зная P_{kr}, определить значение GFR пациента? Как показано на рис. 91.2, получаемые значения GFR оказываются крайне неточными. Концентрация креатинина в плазме крови может служить индикатором GFR, лишь когда GFR снижается до 25 % от ее нормального значения. Большее диагностическое значение имеет (легко измеряемая) P_{kr} в том случае, когда у одного и того же пациента почечная функция исследуется через короткие промежутки времени.

Для любого вещества X в фильтрате также может быть определен клиренс (C_X). Почечный клиренс любого вещества X равен объему плазмы крови, полностью освобожденной, или «очищенной», почками от вещества X за единицу времени (отсюда и происходит название клиренс). Более наглядным является, пожалуй, **коэффициент клиренса** (C_X/C_{in}). Этот коэффициент соответствует той части профильтрованного количества вещества X, которая выводится из организма. Поэтому его называют также **выделяемой фракцией** или экскретируемой фракцией (**FE**). В случае инулина и креатинина из организма выводится все профильтрованное количество: FE = 1. Если FE < 1, это означает, что данное вещество реабсорбируется по ходу канальцев и собирательной трубочки. (При определенных условиях итоговая реабсорбция может быть результатом реабсорбции на одном участке канальца и незначительной секреции — на другом; см. далее.) Часть профильтрованного количества, которая вновь реабсорбируется, называется **реабсорбируемой фракцией**. Она вычисляется из выражения 1 – FE (см. рис. 90.5).

Если для определенных веществ FE > 1, и известно, что данное вещество не может образовываться в просвете канальца, то оно может оказаться в просвете канальцев лишь в результате **секреции** (см. рис. 90.5). Это типично для веществ, которые должны быть особенно быстро удалены из организма. К ним принадлежат конечные продукты обмена веществ, ядовитые и чужеродные вещества, например, гиппуровая кислота или пенициллин. Но даже и при FE = 0,2 – 0,7, как это наблюдается в случае мочевины, абсолютное выделение очень велико, поскольку огромно уже профильтрованное количество (профильтрованное количество/время = = GFR · концентрация мочевины в плазме = 180 л/сут × × 5 ммоль/л = 900 ммоль/сут).



Рис. 91.2 Определение концентрации креатинина в плазме крови (P_{kr}) является простым, но очень неточным методом измерения GFR. При постоянном уровне синтеза креатинина (в мышцах) его концентрация в плазме крови (P_{kr}) теоретически обратно пропорциональна GFR. Однако разброс отдельных значений P_{kr} настолько высок, что верхняя граница нормы P_{kr} (горизонтальная пунктирная линия) в среднем оказывается превышенной лишь при снижении GFR до 40—50 %, а в отдельных случаях даже до 20 %. Падение GFR ниже ее пограничного значения (вертикальная пунктирная линия) не будет распознано у тех пациентов, значения P_{kr} которых лежат на графике в «слепой области»

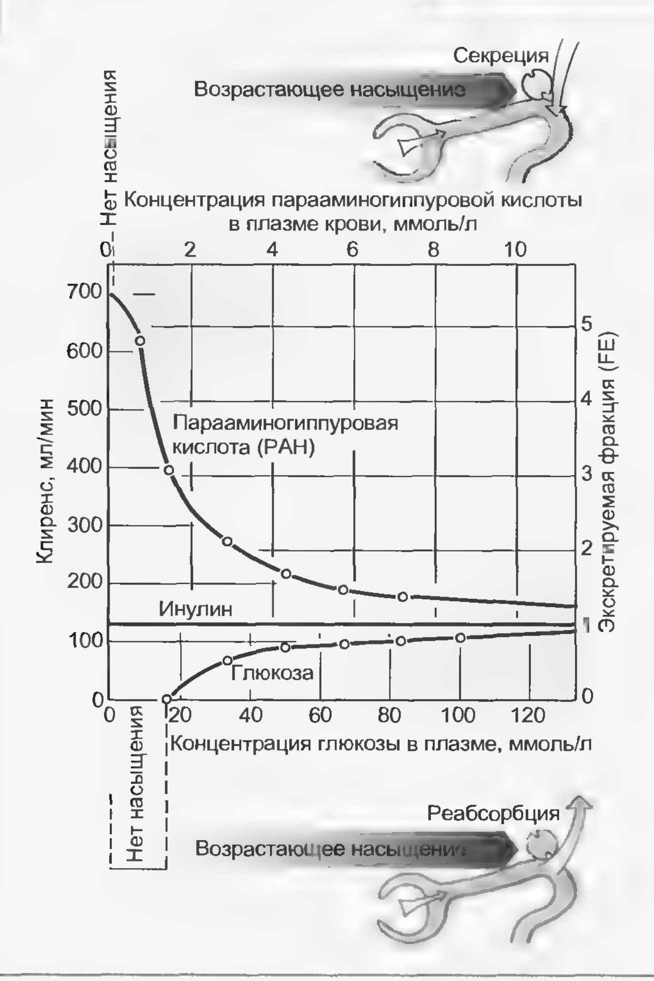


Рис. 91.3 При высоких концентрациях определенных веществ в плазме крови происходит насыщение канальцевых белков-переносчиков. В случае с глюкозой (реабсорбция с помощью переносчика) экскретируемая фракция (FE) может увеличиваться до 1, тогда как при нормальных значениях концентрации глюкозы в плазме крови она практически равна 0. В случае парааминогиппуровой кислоты (PAH; секреция с помощью переносчика), которая вводится в организм для измерения почечного плазмотока, при насыщении переносчика FE, наоборот, снижается с 5 (при низких концентрациях PAH в плазме крови) до 1. Поэтому клиренс PAH является истинной мерой почечного плазматока в том случае, если переносчик ненасыщен

Экскретируемая фракция **парааминогиппуровой кислоты (PAH)**, как пример экстремального случая, приблизительно равна 5 (или 500 %), т.е. количество PAH, выделяемого почками, в 4 раза больше профильтрованного за единицу времени количества. Такой уровень выведения возможен за счет 100 % фильтрации и 400 % секреции. В результате PAH едва обнаруживается в почечной вене (см. ниже). Поскольку секреция PAH и других органических кислот и оснований осуществляется насыщаемым переносчиком, то FE данных веществ снижается, когда повышается их концентрация в плазме крови (рис. 91.3, верхняя кривая).

Резюме

1. Клиренс вещества – это скорость, с которой объем плазмы полностью очищается от данного вещества почками в единицу времени.

2. В соответствии с правилом А. Фика с помощью растворенного в плазме крови вещества-индикатора, концентрация которого измеряется на входе (артерия) и на выходе (вена) любого органа, можно рассчитать объемную скорость плазмотока через данный орган.

3. Существуют три способа, с помощью которых может быть увеличено количество определенного вещества в просвете нефрона – структурной и функциональной единицы почек: фильтрация, секреция и метаболический синтез. Также существует три возможности снижения количества вещества в просвете нефрона: реабсорбция, экскреция и метаболическое расщепление.

Вопросы для повторения

1. Что такое клиренс вещества? Как он рассчитывается?
2. Что такое коэффициент клиренса?
3. Что такое реабсорбция, экскреция и метаболическое расщепление?



ПОЧЕЧНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Примерно 90 % высокого почечного кровотока (RBF ~ 1,2 л/мин) необходимы корковому веществу почек, где бóльшая часть O_2 используется для обеспечения энергозависимых процессов, лежащих в основе реабсорбции веществ из просвета нефрона. Поскольку РАН почти полностью выделяется почками, клиренс РАН является мерой почечного плазмотока (RPF). Зная значения RPF и гематокрита, можно рассчитать величину почечного кровотока (RBF). Почечный кровоток и скорость канальцевой фильтрации ауторегулируемы, т. е. GFR в большинстве клубочков не зависит от системного кровяного давления (при изменении давления в диапазоне от 80 до 170 мм рт. ст.) и может быть полностью приспособлена к требованиям водно-солевого баланса. Ауторегуляция обеспечивается: 1) миогенным механизмом — миогенные реакции приносящих кровь сосудов; 2) канальцево-клубочковым механизмом обратной связи, расположенным в юкстамедуллярном аппарате; 3) ренин-ангиотензинным механизмом. Кровоток в мозговом веществе почек зависит от кровяного давления. Эта зависимость является причиной возникновения гипертензивного диуреза — компенсаторного механизма, участвующего в долговременной регуляции кровяного давления.

92.1. ЧУДЕСНАЯ СЕТЬ

Каждая из двух почек получает артериальную кровь через почечную артерию (a. renalis), которая через междолевые артерии (aa. interlobulares) попадает в дуговые артерии (aa. arcuatae). От них вертикально ответвляются в направлении поверхности почек междолевые артерии (aa. interlobulares), от которых при прохождении через **корковое вещество** отходят приносящие артериолы. Приносящая артериола **(vas afferens)** разветвляется в **клубочке** на **клубочковые капилляры**, которые выглядят как висящие на веточках яблоки (рис. 92.1). В отличие от кровоснабжения в других органах капилляры клубочков не сразу переходят в венулы: клубочковые капилляры снова собираются вместе в выносящую артериолу **(vas efferens)**. Выносящие артериолы клубочков, расположенных в поверхностных и средних слоях коркового вещества, снова разветвляются на **околоканальцевые капилляры** (отсюда и происходит старое название «чудесная сеть»). Они контактируют прежде всего с клетками канальцев коркового вещества почек. Кровоснабжение **мозгового вещества почки** осуществляется не с помощью артерий, а с помощью выносящих артериол, выходящих из так называемых юкстамедуллярных клубочков. Эти выносящие артериолы разветвляются в мозговом веществе и образуют нисходящие прямые сосуды (vasa recta) (см. рис. 92.1). Венозная кровь околоканальцевых капилляров (кора почек), а также восходящих прямых сосудов (vasa recta, мозговое вещество почек) попадает последовательно в междолевые вены (vv. interlobulares), дуговые вены (vv. arcuatae) и вену почки (v. renalis) и в конце концов достигает нижней полой вены (v. cava).

92.2. КОРКОВОЕ ВЕЩЕСТВО ПОЧЕК ИНТЕНСИВНО СНАБЖАЕТСЯ КРОВЬЮ

К почкам поступает около 15–25 % сердечного выброса (в среднем 1,2 л/мин; табл. 92.1). Это говорит о необыкновенно мощном **кровоснабжении почек (почечный кровоток, RBF)**, особенно если учесть, что почки составляют лишь около 0,4 % веса тела. Кровоснабжение почек, рассчитанное относительно веса органа, достигает 3–5 мл/мин на 1 г ткани. Подобное значение, например для миокарда, возможно только в случае максимального расширения коронарных артерий. Тогда как у сердечной мышцы интенсивное кровоснабжение продиктовано ее потребностью в кислороде, высокое кровоснабжение почек полностью служит функциям почки: регуляторной и выделительной (формирование состава фильтрата посредством реабсорбции и секреции веществ). Поскольку формирование состава фильтрата происходит в корковом веществе почек, не удивительно, что последнее получает около 90 % RBF, тогда как внешнее мозговое вещество — около 10 %, а внутреннее мозговое вещество — лишь 1–2 %.

Вследствие крайне интенсивного кровоснабжения почечная **артериовенозная разница O_2** составляет около 14 мл/л крови, т. е. из артериальной крови отбирается лишь 7 % O_2. Кислород в основном необходим для обеспечения первично активного транспорта Na^+ — его **активной реабсорбции**. Реабсорбцию обеспечивает Na^+/K^+-АТФаза, работа которой требует энергии АТФ. В почке, в которой отсутствуют процессы фильтрации и реабсорбции, потребление O_2 снижается до уровня 10 % от нормального значения. Это означает, что когда RBF и GFR уменьшаются, то снижается активная реабсорбция Na^+, и как следствие, снижается также потребность в O_2. В данном случае **кровоснабжение, обеспечивающее функции почки, задает уровень потребления O_2**, а не наоборот, как в случае миокарда, где уровень потребления O_2 определяет кровоснабжение. Таким образом, почечное кровоснабжение зависит не от метаболизма (как в случае сердца и мозга), но служит специфическим функциям почек: обес-

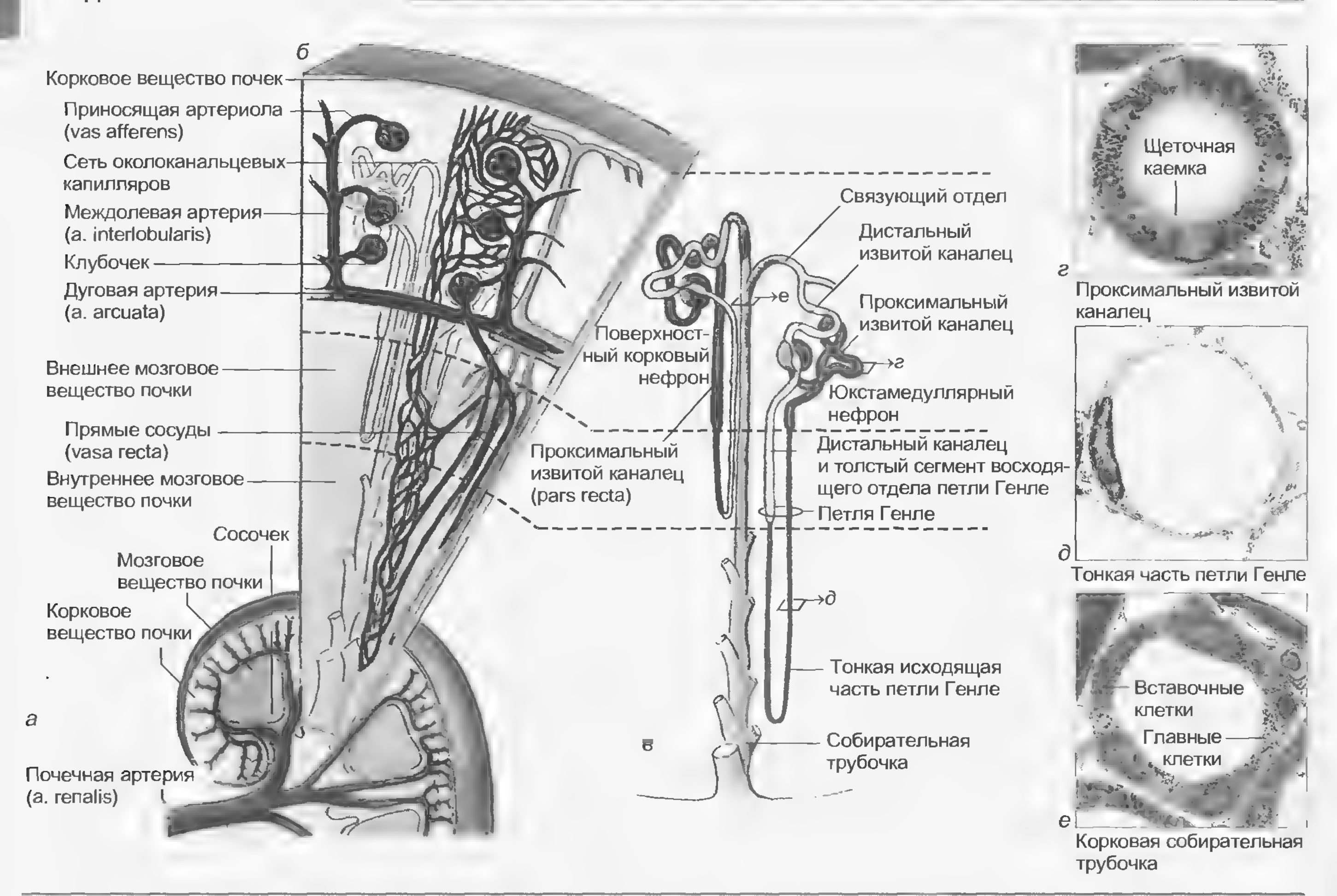


Рис. 92.1. Микроанатомия почки. Одна почка содержит около 1 млн клубочков, которые расположены большей частью в поверхностных слоях коркового вещества (клубочки поверхностных корковых нефронов, *в* слева), а часть их лежит близко к мозговому веществу (20 %) (клубочки юкстамедуллярных нефронов, *в* справа). Клубочек вместе с капсулой Боумена с системой канальцев образует структурную и функциональную единицу почки — нефрон. У юкстамедуллярных нефронов часть канальца, называемая петлей Генле, глубоко уходит во внутреннее мозговое вещество почки. Дистальный участок канальца вливается через связывающий отрезок в собирательную трубочку. Выносящие артериолы (vasa efferentia) корковых клубочков снабжают кровью корковое вещество почки, а прямые нисходящие сосуды (vasa recta) — мозговое вещество почки. В прямые нисходящие сосуды кровь поступает из выносящих артериол (vasa efferentia) юкстамедуллярных клубочков (*б*) (электронная микрофотография: В. Криз)

Таблица 92.1

Основные показатели функций почек

Почечный [illegible] (RPF [illegible]): [illegible]0 – 800 м[illegible] на 1,[illegible] ПТ*
Почечное кровоснабжение (RBF) = RPF/(1 – Hkt**) = = 870 – 1540 мл/мин на 1,73 $м^2$ ПТ
[illegible]орость [illegible] фильтрации (GFR, [illegible]): [illegible] 120 [illegible] на [illegible] м ПТ
Фильтрационая фракция (FF = GFR/RPF): около 0,19 (в том числе зависимая от концентрации предсердного натрийуретического пептида)
[illegible] (1 [illegible] 0,7 – 1[illegible])
Осмоляльность мочи: область нормальных значений около 25 – 1000 мосмоль/кг H_2O
pH мочи [illegible]
Экскретируемая фракция в моче (FE)

* Поверхность тела.

** Гематокрит; в данном случае значение равно 0,45.

печивает формирование состава фильтрата за счет процессов реабсорбции и секреции, а также выделение фильтрата.

92.3. ИЗМЕРЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО ПЛАЗМОТОКА С ПОМОЩЬЮ РАН

Как уже упоминалось, парааминогиппуровая кислота (РАН) не только фильтруется, но и в большом количестве секретируется в канальцах почки. Таким образом с мочой выводится практически все количество РАН, поступающее в почку с артериальной кровью (90 %). Итак, если сопоставить количество РАН, поступающее по артериям в почку, с количеством РАН, выделенным за единицу времени с мочой, то получается:

$$RPF \cdot P_{PAH} \approx \dot{V}_u U_{PAH}, \qquad (92.1)$$

или

$$RPF \approx (\dot{V}_u U_{PAH})/P_{PAH}. \qquad (92.2)$$

Другими словами, **почечный плазмоток (RPF)** приблизительно соответствует **клиренсу РАН**. Это означа-

ет, что после измерения трех величин в правой части уравнения (92.2) можно вычислить RPF. Учитывая еще и тот факт, что в моче появляется не 100, а 90 % поступающего в почку по артериям PAH, необходимо для получения RPF клиренс PAH разделить на 0,9. И наконец, заключительный шаг: в пересчете RPF в **почечный кровоток (RBF)** используют величину «гематокрит (Hkt)»:

$$RBF = RPF/(1 - Hkt). \qquad (92.3)$$

Предпосылкой для определения RBF с помощью клиренса PAH является тот факт, что почки действительно выделяют 90 % PAH, поступившего в почку с артериальной кровью. Однако это наблюдается лишь при сравнительно низких концентрациях PAH в плазме крови ($K_m \approx 10$ мкмоль/л), при которых переносчик, с помощью которого осуществляется секреция PAH, не насыщен (см. рис. 91.3, верхняя кривая).

Если моча собирается не из мочевого пузыря в результате уринации, а посредством катетеров из обоих мочеточников, то используя величину клиренса PAH можно рассчитать кровоток для каждой почки в отдельности. Используя радиоизотопы или рентген-контрастные вещества, которые ведут себя в почке подобно PAH, можно оценить почечное кровоснабжение с помощью сканеров или на рентгеновском экране соответственно, что дает возможность сравнить кровоснабжение правой и левой почек.

92.4. ПАДЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ КРОВИ ПО ХОДУ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ

Давление в конце aa. arcuatae составляет около 96 мм рт. ст. Величина падения давления в отходящих от них aa. interlobulares зависит от их длины, т. е. от того, насколько рано ответвляется данная приносящая артериола: 90 мм рт. ст. вблизи мозгового вещества и 67 мм рт. ст. в поверхностных корковых слоях почек (значения были получены в экспериментах с почкой у крыс). При абсолютных или относительных изменениях этих значений вне зависимости, происходит это за счет изменения сопротивления по длине самой a. interlobularis или отходящих от нее сосудов, давление в близких к мозговому веществу или удаленных от него клубочках будет изменяться по-разному. Это предоставляет одну из возможностей для изменения доли общего кровотока почки, направляемой в мозговое вещество почки. Кроме того, так может быть изменен вклад корковых и юкстамедуллярных клубочков в общую скорость клубочковой фильтрации (GFR).

В клубочковых капиллярах преобладает давление около 48 мм рт. ст. (Это давление было напрямую измерено у крысы и должно близко соответствовать значению у человека.) Давление в капилляре является движущей силой клубочковой фильтрации. Падение давления по ходу клубочковых капилляров крайне невелико (около 1 – 2 мм рт. ст.). Кровоснабжение и GFR одинаково реагируют на изменение **сопротивления прегломерулярных сосудов** (a. interlobularis и vas afferens), тогда как изменение **сопротивления постгломерулярных сосудов** (прежде всего в vas efferens) делает возможным независимое регулирование обеих величин (кровоснабжения и GFR) в широком диапазоне. Свой вклад в сопротивление постгломерулярных сосудов вносят также внутрипочечные вены.

Тогда как диаметр сосудов a. interglobularis и артериол определяется преимущественно гладкой мускулатурой их стенок, диаметр внутрипочечных вен сильно зависит от **интерстициального давления** в почке. Препятствие оттоку в мочевыводящих путях или осмотический диурез, при которых увеличивается диаметр просвета канальцев, повышают интерстициальное давление во всей почке, поскольку она окружена ригидной капсулой.

92.5. АУТОРЕГУЛЯЦИЯ НА СЛУЖБЕ ФИЛЬТРАЦИИ И ВЫВЕДЕНИЯ СОЛИ

Почечный кровоток (RBF) хотя и увеличивается линейно с увеличением давления крови до примерно 80 мм рт. ст., однако при дальнейшем повышении давления в широком диапазоне остается постоянным, несмотря на дальнейшее возрастание давления до 170 мм рт. ст. Это справедливо и для GFR. Однако в отличие от RBF GFR не возрастает при очень высоком давлении крови (рис. 92.2), поскольку в данном случае в капиллярах клубочков устанавливается фильтрационное равновесие (см. рис. 93.1). Рост давления от 80 до 170 мм рт. ст. в качестве ответной реакции вызывает увеличение сопротивления в сосудах почки. Так как эта регуляторная реакция осуществляется без участия нервной системы и внепочечных гормонов, она является внутрипочечным процессом: **ауторегуляцией** почечного кровотока.

Несмотря на постоянную GFR в области ауторегуляции, почечное выведение соли и воды несколько возрастает с ростом давления крови (**гипертензивный диурез**, рис. 92.3). Это объясняется тем, что юкстамедуллярные нефроны, а вместе с тем их GFR и кровоснабжение мозгового вещества, опосредованное выходящими из клубочков этих нефронов постгломерулярными сосудами, менее подвержены ауторегуляторному влиянию. По всей видимости, снижение способности почек к концентрированию мочи (под влиянием совместного действия ангиотензина II и простагландинов) является причиной усиленного выведения солей и воды при повышении давления крови. Гипертензивный диурез играет решающую роль при **долговременной регуляции** кровяного давления. Если давление возрастает, то объем жидкости внеклеточного пространства уменьшается за счет диуреза, что вновь снижает давление крови и т. д.

Механизмы почечной ауторегуляции еще не изучены полностью. Однако твердо установлено, что в их основе лежат два процесса.

1. **Миогенный механизм** (эффект Бэйлиса) ауторегуляции сопротивления прегломерулярных сосудов почек. Aa. interlobulares и приносящие артериолы отвечают сокращением на повышение давления крови, вызывающее растяжение стенок этих сосудов. При незначи-

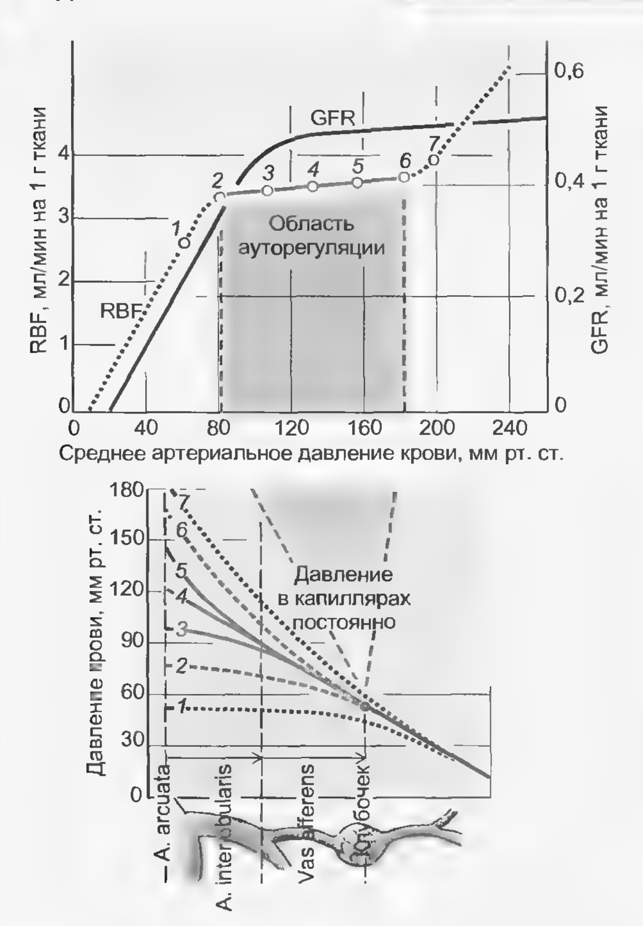


Рис. 92.2. Механизмы ауторегуляции в почке. Почечный (корковый) кровоток (RBF) остается постоянным при изменениях системного давления крови в диапазоне от 80 до 170 мм рт. ст. Вследствие этого скорость клубочковой фильтрации (GFR) остается постоянной при изменении давления. Изменение сопротивления почечных сосудов, по всей видимости, происходит при малых отклонениях (точки *3* и *5*) от величины нормального давления (точка *4*) в aa. interlobulares и при более сильных изменениях давления (точки *2* и *6*) дополнительно в vasa afferentia. При еще больших отклонениях давления от нормального значения RBF будет снижаться или соответственно увеличиваться (точки *1* и *7*). (Наблюдаемое в экспериментах на животных исходное давление величиной 120 мм рт. ст. (точка *4*), составляет у человека обычно около 100 мм рт. ст.)

тельном повышении давления сначала реагируют те участки сосудов, которые лежат дальше всего от клубочков, поэтому повышение давления вообще не сказывается на приносящих артериолах. Если же кровяное давление продолжает расти, то в реакцию все больше вовлекаются участки сосудов, лежащие ближе к клубочкам. И лишь при значениях, выходящих за пределы области ауторегуляции (около 170 мм рт. ст.), повышение давления скажется на клубочках и постгломерулярных сосудах (см. рис. 92.2).

2. **Канальцево-клубочковый механизм обратной связи (TGF)**. Предпосылкой для него является тот анатомический факт, что лежащая в стенке дистального канальца **macula densa юкстагломерулярного аппарата** (JGA) находится в прямом контакте с собственным клубочком (рис. 92.4). Как утверждает сформулированная 50 лет назад гипотеза, информация о составе мочи дистального канальца может поступать через клетки macula densa и клетки мезангиума в приносящие артериолы, которые изменяют диаметр (и тем самым сопротивление) в ответ на эту информацию. Впоследствии действительно удалось показать, что повышение концентрации NaCl в просвете дистального канальца вблизи macula densa снижает скорость фильтрации в соответствующем клубочке. Поскольку дистальная концентрация NaCl в том числе зависит от профильтровавшегося количества NaCl в единицу времени (или равна произведению GFR на концентрацию Na^+ в плазме), т. е. от скорости фильтрации данного клубочка, эта петля обратной связи может быть механизмом ауторегуляции RBF и GFR.

Несмотря на существование еще ряда вопросов, связанных с физиологическим значением обоих механизмов, в нескольких словах можно сказать следующее: миогенный механизм удерживает постоянным RBF и зависящую от него GFR за счет изменения сопротивления прегломерулярных сосудов. Этот механизм действует в условиях повышения системного давления крови (время реакции около 1 с). Повышение давления растягивает стенки приносящих сосудов, вызывая сужение их диаметра за счет сокращения гладких мышц. В результате их сопротивление повышается и давление в клубочке и GFR поддерживаются на постоянном уровне. Механизм канальцево-клубочковой обратной связи, напротив, приспосабливает GFR к потребностям водно-солевого обмена при нормальных значениях давления, при этом прежде всего изменяется диаметр приносящих артериол (время реакции около 10 с). Если потребности водно-солевого обмена не меняются, то GFR и RBF стабилизируются за счет механизма TGF.

К обоим названным механизмам добавляется еще одна регуляторная цепь: **ренин-ангиотензиновый механизм.** По всей видимости, данный механизм предотвращает снижение GFR в условиях падения давления ниже 80 – 90 мм рт. ст. (нижняя граница области ауто-

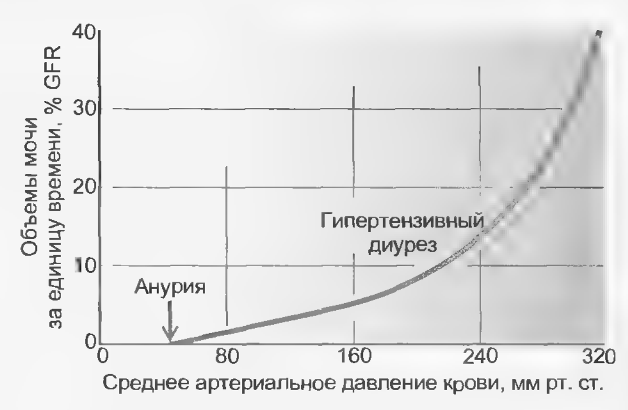


Рис. 92.3. Гипертензивный диурез. Вопреки ауторегуляции RBF и GFR (см. рис. 92.2) при повышении давления крови фракционное выведение воды увеличивается (скорость образования мочи/GFR). Это происходит в результате изменения кровоснабжения мозгового вещества почек, которое в свою очередь зависит от артериального давления. Хотя механизмы гипертензивного диуреза не изучены полностью (в том числе и участие в этом процессе вазодилаторных простагландинов), он играет решающую роль при долговременной регуляции давления крови. Следует принять во внимание, что образование мочи прекращается, когда артериальное давление снижается до величины 50 мм рт. ст.

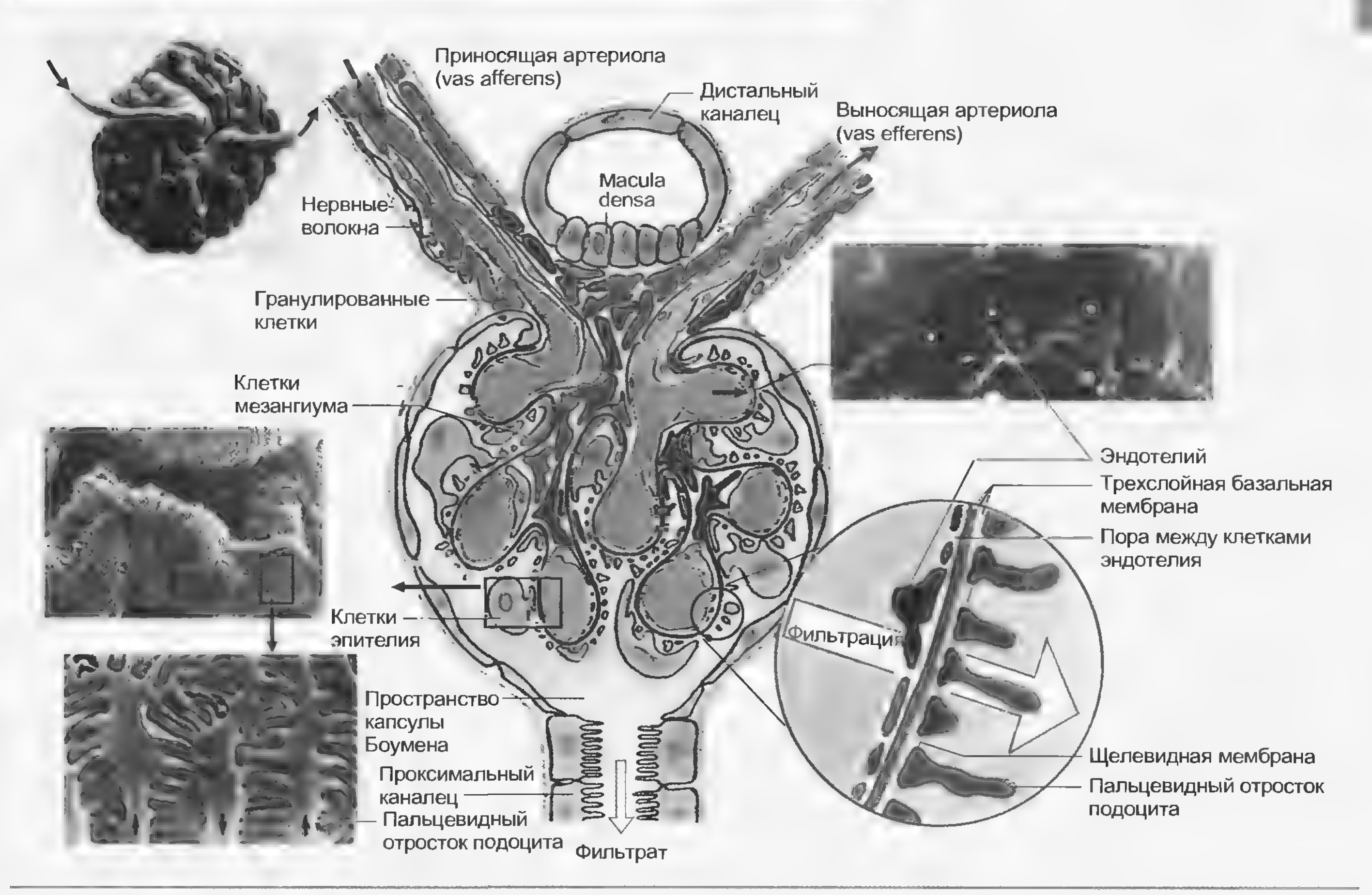


Рис. 92.4. Клубочковый фильтр и юкстагломерулярный аппарат. Клубочковый фильтр состоит из трех слоев: фенестрированного эндотелия капилляров, базальной мембраны и расположенного со стороны нефрона эпителия с подоцитами. Между пальцевидными отростками подоцитов натянуты щелевидные мембраны с порами малого диаметра. В одном клубочке через этот фильтр фильтруется около 70 мкл/сут, а в двух почках вместе взятых — 180 л/сут (GFR). К юкстагломерулярному аппарату (JGA) относятся содержащие ренин так называемые гранулярные клетки (в стенке приносящей артериолы), клетки Macula densa дистального канальца и внеклубочковые клетки мезангиума. Юкстагломерулярный аппарат связывает GFR с составом мочи в начальных отделах дистального канальца (NaCl): канальцево-клубочковый механизм обратной связи (снимки с помощью сканирующего электронного микроскопа: В. Криз)

регуляции) за счет того, что повышается сопротивление выносящих артериол, при этом фильтрационная фракция увеличивается.

Резюме

1. Корковое вещество почек интенсивно снабжается кровью. К почкам поступает около 15--25 % сердечного выброса крови, что говорит о необыкновенно мощном кровоснабжении почек.

2. Высокое кровоснабжение почек полностью служит функциям почки: регуляторной и выделительной (формирование состава фильтрата посредством реабсорбции и секреции веществ).

3. Кровоснабжение, обеспечивающее функции почки, задает уровень потребления кислорода, а не наоборот, как в случае миокарда, где уровень его потребления определяет кровоснабжение. Таким образом, почечное кровоснабжение зависит не от метаболизма (как в случае сердца и мозга), но служит специфическим функциям почек: формированию состава фильтрата путем процессов реабсорбции и секреции и выделению фильтрата.

4. Почечный кровоток хотя и увеличивается линейно с увеличением давления крови примерно до 80 мм рт. ст., однако при дальнейшем повышении давления в широком диапазоне остается постоянным, несмотря на дальнейшее возрастание давления до 170 мм рт. ст. Так как эта регуляторная реакция осуществляется без участия нервной системы и внепочечных гормонов, она является внутрипочечным процессом: ауторегуляцией почечного кровотока.

5. Твердо установлено, что в основе механизмов ауторегуляции лежат два процесса: миогенный механизм (эффект Бэйлиса) ауторегуляции сопротивления преглcмерулярных сосудов почек и канальцево-клубочковый механизм обратной связи.

6. К названным механизмам добавляется еще одна регуляторная цепь: ренин-ангиотензиновый механизм.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о кровообращении в почках. В чем особенности почечного кровообращения?

2. Как происходит кровоснабжение коркового вещества?

3. Опишите метод измерения почечного плазмотока с помощью парааминогиппуровой кислоты.

4. Расскажите о причинах падения давления крови по ходу почечных сосудов.

5. Дайте характеристику известных механизмов ауторегуляции в почках.



ГЛАВА

ФИЛЬТРАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ МОЧИ

В среднем фильтруется $^1/_5$ почечного плазмотока (RPF) (фильтрационная фракция = GFR/RPF), поскольку капилляры клубочка хорошо проницаемы для воды. Произведение значения гидравлической проницаемости на площадь фильтра и эффективное фильтрационное давление дает величину скорости клубочковой фильтрации (GFR). За исключением макромолекул и клеток крови, растворенные в плазме вещества фильтруются вместе с плазмой. Фильтрующая структура имеет три слоя (эндотелий, базальная мембрана и эпителий). Проницаемость фильтра определяется шириной пор и электрическим зарядом поверхностей структур фильтра. Внутрикапиллярное давление крови (за вычетом онкотического давления в плазме и давления в пространстве боуменовой капсулы) определяет эффективное фильтрационное давление. Фильтрационная фракция может варьировать за счет независимых изменений сопротивлений пре- и постгломерулярного сосудов. За счет клубочково-канальцевой обратной связи GFR отдельного нефрона подстраивается к способности данного нефрона реабсорбировать NaCl.

Клубочками обеих почек фильтруется в среднем 125 мл/мин первичной мочи (GFR; табл. 92.1). Это означает, что при усредненном плазмотоке 620 мл/мин (RPF) **фильтрационная фракция** (GFR/RPF, в данном случае 125/620) составляет **0,2**; таким образом, в клубочке кровь лишается $^1/_5$ жидкости плазмы. Эта фильтрационная фракция в 70 раз больше, чем фильтрационная фракция в капиллярах других органов (0,003; гл. 8). Существуют три фактора, определяющих GFR: проницаемость (сравнительно высокая) для воды, или **гидравлическая проницаемость** (k), фильтрирующая поверхность (F) и в качестве движущей силы — среднее **эффективное фильтрационное давление** (P_{eff}), т. е. разность между давлением в просвете капилляра и давлением в пространстве капсулы Боумена.

Произведение этих трех величин определяет GFR одиночного нефрона, причем произведение «kF» обычно объединяют в **ультрафильтрационный коэффициент** K_f:

$$\text{GFR единичного нефрона} = K_f \overline{P}_{eff} = 50 \text{ нл/мин.} \quad (93.1)$$

При расчете GFR всей почки эта величина, естественно, должна быть умножена на **число функционирующих клубочков**.

Если, например, пациенту должна быть удалена одна почка (нефроэктомия), то несмотря на то, что GFR снижается наполовину, пациент все же может жить и с одной почкой, поскольку **компенсаторные механизмы** в оставшейся почке функционально восполняют эту потерю. Если же GFR снижается до уровня меньше чем 10 %, то за короткое время развивается опасная для жизни уремия.

С водой фильтруются **растворенные в ней вещества**. От размера молекул и их заряда (у определенных молекул) зависит, какие из них попадут в фильтрат.

93.1. ЭНДОТЕЛИЙ КАПИЛЛЯРОВ, БАЗАЛЬНАЯ МЕМБРАНА И ОТРОСТКИ ПОДОЦИТОВ ОБРАЗУЮТ ФИЛЬТР

В узком смысле понятие **клубочек** охватывает лишь сеть капилляров между приносящей и выносящей артериолами (см. рис. 92.4). Вместе с боумэновой капсулой он образует почечное тельце (см. рис. 90.3) диаметром 0,2 мм. (По крайней мере, физиологи большей частью неточны и называют все вместе клубочком; данная книга не является исключением.) На рис. 92.4 структура клубочка схематично показана на срезе. Приток крови к капиллярным петлям (подключенным параллельно) обеспечивается за счет **vas afferens** (приносящая артериола), а отток — **vas efferens** (выносящая артериола). Между входящей в клубочек приносящей артериолой и выходящей из него выносящей артериолой лежат клетки мезангиума, к которым прижимается область Macula densa дистального канальца этого же нефрона. Капиллярное переплетение вдается во внутреннее пространство боуменовой капсулы, проксимальный каналец начинается на противоположной стороне боуменовой капсулы (см. рис. 94.1). Пространство капсулы отделяется от просвета капилляра **трехслойным фильтрационным барьером** (см. рис. 92.4). Его образуют:

эндотелий капилляров клубочков, целостность которого прерывается **порами** диаметром 50—100 нм;

трехслойная **базальная мембрана**, в которой фильтром служит сеть из коллагена IV, ламинина и нидогена, в которую встроены отрицательно заряженные глюкозамингликаны (анионный барьер, см. рис. 93.2);

«висцеральный» листок **эпителия боуменовой капсулы**.

Висцеральный листок в разрезе прерывист, так как отростки эпителиальных клеток (**подоцитов**) переплетаются между собой, при этом между ними остаются свободные щели. При более сильном увеличении можно увидеть, что эти щели перекрыты щелевидной мембраной и имеют отверстия величиной лишь около 4 × 14 нм. Щелевидная мембрана содержит важный для проницаемости фильтра протеин нефрин, который за-

якорен через другой протеин — CD2AP — на соседних отростках подоцитов. Торчащие с обеих сторон в щель молекулы нефрина скрепляются между собой наподобие застежки молнии и оставляют между собой свободными щелевые поры, которые едва пропускают молекулы альбумина.

Нефрин удалось обнаружить после того, как у одного финского младенца, который терял огромные количества белка с мочой, был обнаружен дефект гена, который кодирует структуру белка, локализованного в щелевидной мембране. Неожиданной оказалась роль CD2AP (CD2-associated protein), поскольку обычно он необходим для активации Т-клеток. После удаления соответствующего гена у мыши (knock out) животные погибали от проблем, связанных с работой почек, хотя, как и ожидалось, была снижена активация Т-клеток. В клубочках этих мышей едва присутствовала щелевая мембрана.

Клетки крови задерживаются уже первым слоем фильтра: эндотелием. Это справедливо и для больших белковых молекул, поскольку in vivo поры эндотелия вероятно покрыты отрицательно заряженным слоем белков. Способность к фильтрации макромолекул (молекулярная масса которых около 10 000 – 70 000 Да) через следующие два слоя определяется не только шириной пор компонентов фильтра, но также и электрическим зарядом структур поверхностей фильтра (см. рис. 92.2).

Очищение фильтра обеспечивается клетками мезангиума и подоцитами клубочка, которые способны удалять высокомолекулярные отложения за счет фагоцитоза и последующего переваривания в лизосомах. При патологии масса отложений (например, комплексов антиген-антитело) возрастает, клетки мезангиума начинают усиленно делиться. Это приводит к тому, что из-за ограниченного пространства капилляры сжимаются и количество фильтрата снижается.

93.2. НЕТ ДАВЛЕНИЯ — НЕТ ФИЛЬТРАТА

Эффективное фильтрационное давление является движущей силой фильтрации, причем давление крови в клубочковых капиллярах является его значительной составной частью. **Процесс фильтрации** сам по себе хотя и является **пассивным процессом**, однако для поддержания градиента давления должна постоянно затрачиваться энергия. Это происходит вдали от почек: в сердце, где АТФ потребляется для сокращения желудочка сердца, обеспечивающего давление крови.

По пути к капиллярам клубочков давление крови падает до уровня 48 мм рт. ст. (P_{kap}; рис. 93.1, *а*). Однако оно не может быть полностью использовано для фильтрации, поскольку ему противодействуют два других давления. С одной стороны — это давление в боуменовой капсуле (P_{bow}) величиной около 13 мм рт. ст.

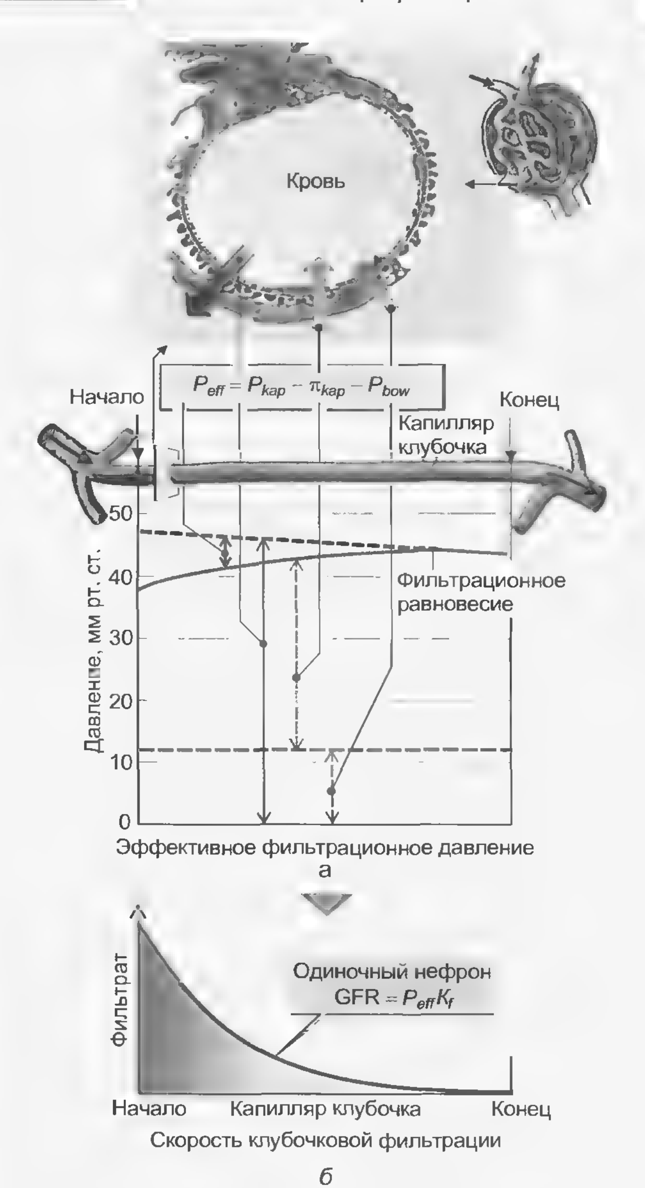


Рис. 93.1. Эффективное фильтрационное давление (P_{eff}). (а) Давление P_{eff} — движущая сила фильтрации (см. рис. 92.4), оно равно давлению в капиллярах P_{kap} за вычетом онкотического давления в плазме (π_{kap}) и давления в боуменовой капсуле (P_{bow}). Поскольку отток воды из плазмы (фильтрационная фракция = 0,2 = 20 %) увеличивает концентрацию белков в плазме и повышает тем самым π_{kap} по ходу капилляров, P_{eff} уменьшается и даже может достичь нулевого значения (фильтрационное равновесие). (*б*) Произведение среднего эффективного фильтрационного давления P_{eff}, проницаемости фильтра для воды и его поверхности (произведение двух последних сомножителей вместе дает K_f) соответствует скорости клубочковой фильтрации одного клубочка. Если фильтрационное равновесие сдвигается в конец капилляра, как это происходит в случае усиления почечного кровотока, то может быть использована большая поверхность фильтра, и GFR возрастает (электронно-микроскопический снимок: В. Криз)

Вычитание P_{bow} из P_{kap} дает **гидравлическую разность давлений (ΔP)** величиной 35 мм рт. ст. С другой стороны, белки плазмы практически не проходят через фильтр, что обусловливает **коллоидоосмотическое (онкотическое) давление крови (π_{kap})**, которое действует против ΔP. В плазме π_{kap} составляет в среднем примерно 25 мм рт. ст. (Онкотическое давление в фильт-

рате не принимается в расчет, поскольку он практически не содержит макромолекул, отсюда и происходит название «ультрафильтрат».) Итак, **эффективное фильтрационное давление** (**P_{eff}**) рассчитывается следующим образом:

$$P_{eff} = P_{kap} - P_{bow} - \pi_{kap} = 48 - 13 - 25 \approx 10 \text{ мм рт. ст.} \quad (93.2)$$

Это значение, измеренное у крысы (у человека оно не должно сильно отличаться), превалирует на приносящем конце клубочкового капилляра. По ходу капилляра значительно изменяется не P_{kap}, а π_{kap}. Это связано с тем, что во время прохождения по капилляру из плазмы в процессе фильтрации постоянно удаляется вода. В результате π_{kap} **возрастает** нелинейно и достигает в капилляре при удалении 20 % воды (фильтрационная фракция) значения около 35 мм рт. ст; P_{eff} снижается до 0 (см. рис. 93.1, *а*), и фильтрация прекращается. Если это значение достигается еще до конца капилляра клубочка, то данное **фильтрационное равновесие** ограничивает фильтрацию (рис. 93.1, *б*). Если же в этом случае увеличивается почечный кровоток, то место фильтрационного равновесия сдвигается в конец капилляра, так что используется большая фильтрационная поверхность. Это может быть причиной зависимости GFR от почечного кровотока.

Итак, для нормальной GFR необходимы не только нормально функционирующие клубочки (их количество, поверхность фильтра, гидравлическая проницаемость), но также:

нормальное капиллярное давление P_{kap};

нормальный состав и концентрация белков и соответственно нормальное онкотическое давление плазмы (π_{kap});

нормальное давление в пространстве боуменовой капсулы (P_{bow}).

Поэтому **изменения в GFR** могут быть вызваны колебаниями трех перечисленных давлений. Так, GFR снижается, например, при падении среднего системного давления крови ниже 75 мм рт. ст. при шоке (снижается P_{kap}), при патологически повышенной концентрации белков в плазме (множественная миелома; повышается π_{kap}) или когда препятствие в мочевыводящих путях (опухоль или почечный камень) затрудняет отток мочи (повышается P_{bow}). Наоборот, GFR повышается, когда P_{kap} поднимается (например, при гипертонии со значениями давления крови за пределами ауторегуляторной области; рис. 92.2), или когда снижается π_{kap} (при гипоальбуминемии в результате недоедания).

Но GFR и RPF могут изменяться независимо друг от друга, что ведет к изменениям **фильтрационной фракции** (GFR/RPF), т. е. той части почечного плазмотока, которая переходит в фильтрат. Это становится возможным за счет того, что диаметр пре- и постклубочковых резистивных сосудов регулируется независимо. Если, например, прегломерулярное гидродинамическое сопротивление (R_{pre}) снижается, а постгломерулярное (R_{post}) повышается на одно и то же значение, то общее сопротивление ($R_{pre} + R_{post}$) остается неизменным, а вместе с ним — и RPF. Наоборот, если P_{kap} вследствие низкого R_{pre} возрастает, то повышается GFR (и одновременно — фильтрационная фракция).

Влияние гормонов или нервной системы на приносящие и выносящие артериолы клубочка позволяет изменять GFR независимо от почечного кровотока (и наоборот). Концентрации в плазме крови вазопрессорных веществ, таких как **ангиотензин II** или **норадреналин**, который высвобождается из окончаний симпатических волокон, снижают RPF гораздо сильнее, чем GFR. При сниженном почечном кровотоке гормоны и влияние ЦНС вносят вклад в поддержание постоянства GFR, т. е. дополняют **ауторегуляцию**.

Как уже было сказано, с помощью юкстагломерулярного аппарата регуляция GFR может быть подчинена реабсорбции NaCl и, следовательно, выведению соли одиночным нефроном: **канальцево-клубочковая обратная связь**, или **TGF**. Поскольку скорость клубочковой фильтрации настолько высока, что ежедневно фильтруемый объем жидкости приблизительно в 10 раз больше всего объема внеклеточной жидкости, даже малые «нежелательные» (например, обусловленные давлением крови) изменения GFR будут настолько изменять профильтровавшиеся количества NaCl в единицу времени (GFR × концентрация Na^+ в плазме крови) и, следовательно, выведение NaCl, что под угрозой окажется баланс NaCl и постоянство объема внеклеточной жидкости. Задача быстро реагирующего (10 с) механизма TGF заключается в **неотложном регулировании** скорости фильтрации одиночного нефрона (single nephron GFR (SNGFR)) и, следовательно, попавшего туда в результате фильтрации количества NaCl в единицу времени. Более медленная регуляция (в течение нескольких часов) осуществляется альдостероном.

Количество реабсорбированных NaCl и H_2O в проксимальном канальце определяет скорость течения мочи через петлю Генле и другие отделы нефрона. Чем меньше было реабсорбировано NaCl и H_2O в проксимальном канальце, тем выше скорость тока мочи в толстой восходящей части петли, тем меньше реабсорбируется там NaCl и выше концентрация NaCl в просвете канальца вблизи macula densa ($[NaCl]_{MD}$; см. рис. 92.4). Если $[NaCl]_{MD}$ поднимается слишком высоко (не важно, связано ли это со слишком высоким уровнем фильтрациии NaCl или со слишком низкой реабсорбцией NaCl в проксимальном канальце), то GFR этого нефрона в течение 10 с будет снижена за счет сокращения vas afferens, и наоборот (отрицательная обратная связь). Как осуществляется передача сигнала от $[NaCl]_{MD}$ на гладкие мышцы сосудов, пока еще не ясно, но, по всей видимости, в ней задействованы ангиотензиновые рецепторы (AT_{1A}-рецепторы).

Жесткая связь скорости клубочковой фильтрации одиночного нефрона с $[NaCl]_{MD}$, опосредованная механизмом TGF, была бы опасна при изменениях $[NaCl]_{MD}$, вызванных **хроническими нарушениями баланса NaCl** и вместе с тем объема внеклеточной жидкости (ОВЖ). Долговременное увеличение ОВЖ снижало бы уровень реабсорбции NaCl в проксималь-

ном канальце, поэтому $[NaCl]_{MD}$ повышалась бы, что снижало бы GFR, и ОВЖ увеличивался бы еще сильнее. Для уменьшения ОВЖ справедливо обратное. Чтобы воспрепятствовать этому, устанавливается новая зависимость для скорости клубочковой фильтрации в отдельном нефроне от концентрации NaCl вблизи macula densa (сдвиг кривой зависимости $SNGFR/[NaCl]_{MD}$): в случае с увеличенным объемом внеклеточной жидкости при той же $[NaCl]_{MD}$, что и в нормальных условиях, SNGFR выше по сравнению с нормой (регуляция при участии эндогенного **NO**); при уменьшенном ОВЖ наблюдается обратная ситуация (регуляция при участии **ангиотензина II**).

Механизм TGF играет важную роль также при **повреждении проксимального канальца**. В проксимальном канальце реабсорбируется бóльшая часть фильтруемого NaCl. Если же поврежденный каналец оказывается недееспособным, то при нормальной GFR терялись бы большие количества NaCl, поскольку реабсорбционная мощность дистального канальца и собирательной трубочки была бы полностью исчерпана. Снижение GFR посредством канальцево-клубочковой обратной связи препятствует в этом случае неизбежной потере соли.

93.3. ФИЛЬТР КАК БАРЬЕР ДЛЯ МАКРОМОЛЕКУЛ И ЭРИТРОЦИТОВ

В клубочке образуется **ультрафильтрат**, который наряду с водой как растворителем содержит только небольшие молекулы (табл. 93.1). Свободно фильтруются лишь молекулы малого размера, радиус которых меньше 1,6 – 1,8 нм. Это соответствует молекулярной массе 6000 – 15 000 Да. Инулин, который используется для определения GFR, имеет молекулярную массу около 5000 Да и еще относится к данной группе. Для глобулинов радиусом > 4,4 нм (> 80 кДа) фильтр обычно непроницаем, то же самое справедливо, естественно, для эритроцитов, обладающих еще большими размерами. Вещества, радиусы молекул которых находятся в этих границах, фильтруются лишь частично: миоглобин (17 000 Да) на 75 % и альбумин (69 000 Да) лишь на 0,03 % (фильтруемость равна 0,75 и соответственно < 0,001, см. табл. 93.1). Плохо фильтруются также низкомолекулярные вещества, **связанные с белками** плазмы крови. Например, Ca^{2+} фильтруется лишь на 60 % вследствие того, что около 40 % ионов Ca^{2+} связано с белками плазмы крови. Многие медикаменты, например, большинство сульфаниламиТаблица 93.1

Величина молекулы определяет ее способность проходить через фильтр. В клубочке вместе с водой также фильтруются растворенные в ней вещества (solvent drag). Свободно фильтруемыми являются молекулы с радиусом $r < 1{,}5 - 1{,}8$ нм. Поэтому их фильтруемость, т.е. отношение их концентрации в фильтрате к таковой в плазме, практически равна 1. В случае больших молекул фильтруемость уменьшается сильнее и достигает нулевого значения при $r > 4{,}4$ нм. При $1{,}8 < r < 4{,}4$ нм фильтруемость дополнительно зависит от величины заряда молекулы (см. рис. 93.2).

Вещество	Фильтруемость	Моле[illegible]ярная ма[illegible] Да	Радиус, нм	Р[illegible] нм
Вода	1,0	18	0,10	
Мочевина	1,0	60	0,16	
Глюкоза	1,0	180	0,36	
[illegible]ар[illegible]	1,0	[illegible]	0,4[illegible]	
Инулин	0,98	5500	1,48	
Миоглобин	0,75	17 000	1,[illegible]5	5,4 · 0,8
Яичный альбумин	0,22	43 500	2,85	8,8 · 2,2
Гемоглобин	0,03	68[illegible]00	[illegible]	5[illegible] · 3,2
Альбумин плазмы	< 0,001	69 000	3,55	15,0 · 3,6

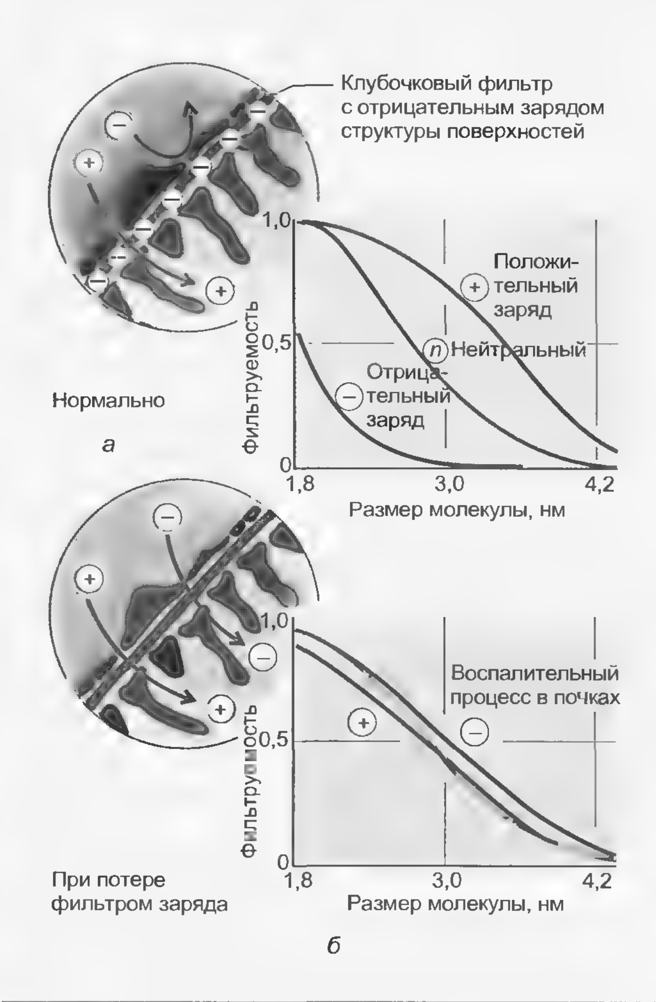


Рис. 93.2. Проницаемость фильтра зависит от заряда молекулы. Это справедливо для макромолекул с радиусом 1,8 нм < r < 4,4 нм. Молекулы, имеющие отрицательный заряд, фильтруются значительно хуже, чем нейтральные или положительно заряженные молекулы с таким же радиусом (*а*). Причиной этому служит тот факт, что структуры поверхности клубочкового фильтра несут отрицательный заряд. Если этот заряд теряется, как например при воспалительных процессах в клубочках, то проницаемость фильтра для отрицательно заряженных макромолекул повышается (*б*), что приводит к усиленной фильтрации отрицательно заряженных белков плазмы крови (альбумина) и протеинурии

дов или сердечный гликозид дигитоксин в еще большей степени связаны с белками плазмы крови, поэтому они крайне медленно выводятся почками.

Эксперименты на крысах показали, что макромолекулы такого же размера, как альбумин (отрицательно заряженный), фильтруются быстрее, если они не имеют заряда, и еще быстрее, если их заряд положительный. Следовательно, проницаемость фильтра для макромолекул с радиусом < 4,4 нм **зависит от заряда молекулы** (рис. 93.2, *а*). Причиной тому является отрицательный заряд структур поверхностей фильтра (см. ранее), за который ответственны анионные глико(сиало)протеины. Они расположены на структурах базальной мембраны (как со стороны капилляра, так и со стороны боуменовой капсулы), а кроме того, на поверхности внешней мембраны отростков подоцитов. Этот факт важен с точки зрения патофизиологии, поскольку уменьшение заряда структуры поверхностей фильтра резко повышает фильтрацию альбумина (рис. 93.2, *б*), что приводит к потерям большого количества этого белка плазмы крови с мочой: **альбуминурия**. Один из примеров – так называемая *нефропатия минимальных изменений*, при которой, как уже говорит ее название, изменены не механические свойства фильтра (морфологически различимые), а заряды его поверхностей. Если же при поражении клубочков увеличивается ширина пор, то фильтруются и выводятся с мочой большие молекулы – глобулины и, кроме того, даже клетки – эритроциты.

Резюме

1. В среднем фильтруется $^1/_5$ почечного плазмотока, поскольку капилляры клубочка хорошо проницаемы для воды.
2. Произведение значения гидравлической проницаемости, площади фильтра и эффективного фильтрационного давления дает величину скорости клубочковой фильтрации.
3. Растворенные в плазме вещества, за исключением макромолекул и клеток крови, фильтруются вместе с плазмой.
4. Фильтрующая структура имеет три слоя (эндотелий, базальная мембрана и эпителий). Проницаемость фильтра определяется шириной пор и электрическим зарядом поверхностей структур фильтра.
5. Внутрикапиллярное давление крови (за вычетом онкотического давления в плазме и давления в пространстве боуменовой капсулы) определяет эффективное фильтрационное давление.
6. Фильтрационная фракция может варьировать за счет независимых изменений сопротивлений пре- и постгломерулярного сосудов.

Вопросы для повторения

1. Дайте определение понятия «фильтрационная фракция» и объясните, чем она определяется.
2. Какие структуры образуют почечный фильтр?
3. Расскажите о вкладе в почечный фильтрат эндотелия капилляров, базальной мембраны и отростков подоцитов.
4. Опишите процесс фильтрации в почках. Что такое эффективное фильтрационное давление?
5. Чем определяется возможность фильтрации в почках?



ГЛАВА 94. АКТИВНАЯ РЕАБСОРБЦИЯ ИОНОВ Na^+ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Канальцы и собирательная трубочка выстланы клетками эпителия, в мембраны которых и со стороны просвета канальца (апикальная или люминальная мембрана), и со стороны интерстициального пространства и капилляров (базолатеральная мембрана) асимметрично встроены белковые структуры (насосы, переносчики и ионные каналы), обеспечивающие перенос веществ через мембраны путем активного (первичного и вторичного) транспорта, облегченной и простой диффузии. Это делает возможным направленный трансклеточный транспорт. В базолатеральной мембране Na^+/K^+-АТФаза, потребляя АТФ, снижает внутриклеточную концентрацию Na^+ и повышает внутриклеточную концентрацию K^+ (первично-активный транспорт), K^+ затем диффундирует из клетки, что приводит к поляризации мембраны. Благодаря Na^+/K^+-АТФазе возникает высокий электрохимический градиент Na^+, который обеспечивает движущей силой вторично-активный транспорт других веществ. Поскольку Na^+ стремится в клетку из просвета канальцев, то специальные белки-переносчики, одновременно связываясь с Na^+ и другими веществами, могут переносить их в клетку (симпорт) или из клетки (антипорт) против электрохимического градиента этих веществ. Благодаря Na^+/K^+-АТФазе, создающей электрохимический градиент Na^+, осуществляется и пассивная диффузия Na^+ в клетку (через Na^+-каналы в мембране клеток собирательной трубочки). В результате осмоса реабсорбция веществ влечет за собой реабсорбцию воды через межклеточные плотные контакты (межклеточный, парацеллюлярный транспорт; «протекающий» эпителий, прежде всего в проксимальном канальце), вместе с водой переносятся растворенные в ней вещества (перенос вместе с растворителем (solvent drag)). В результате реабсорбции воды для многочисленных веществ вновь возникают химические (и частично электрические) трансэпителиальные движущие силы, поэтому эти вещества могут быть реабсорбированы пассивно: трансклеточно или через плотные контакты между клетками (межклеточно).

94.1. ПРОКСИМАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ: МАССОВЫЙ ТРАНСПОРТ ЧЕРЕЗ НЕ ВПОЛНЕ ГЕРМЕТИЧНЫЕ СТЕНКИ КАНАЛЬЦА

Если посмотреть из боуменовой капсулы в начальную часть проксимального канальца (рис. 94.1), то бросается в глаза, что образующие его клетки внутренней стенки имеют плотную **щеточную кайму**, т.е. пальцеобразные выпячивания мембраны клеток канальца. За счет этого поверхность мембраны со стороны просвета канальца увеличивается приблизительно в 30 - 60 раз. Длина проксимального извитого канальца достигает примерно 10 мм. Вследствие этих двух факторов общая поверхность мембраны со стороны просвета канальцев для двух почек составляет примерно 40 – 80 м^2. Эта гигантская поверхность позволяет реабсорбировать на данном отрезке нефрона большие количества соли и воды (в сутки около 900 г поваренной соли и 110 л воды). Поскольку вещества, транспортируемые через клетку, должны преодолеть еще и базальную мембрану, ее поверхность также сильно увеличена за счет глубоких, переплетающихся с соседними клетками складчатых образований: **базолатеральной складчатости** (рис. 94.2).

Источник энергии для Na^+/K^+-АТФазы, АТФ, образуется в митохондриях (прежде всего из жирных кислот). Особенно много митохондрий в клетках проксимального канальца в силу их важных транспортных функций. Тесный контакт между митохондриями и базолатеральной мембраной значительно укорачивает пути доставки АТФ от производителей к потребителям (см. рис. 94.2).

Стенка проксимального канальца представляет собой так называемый «протекающий эпителий». Поэтому реабсорбция растворенных веществ приводит к реабсорбции воды, что является причиной тесного **сопряжения реабсорбции воды и соли** на данном отрезке нефрона. Поэтому проксимальный каналец не относится к концентрирующему механизму нефрона, и жидкость канальца, проходя по всей его длине, прак-

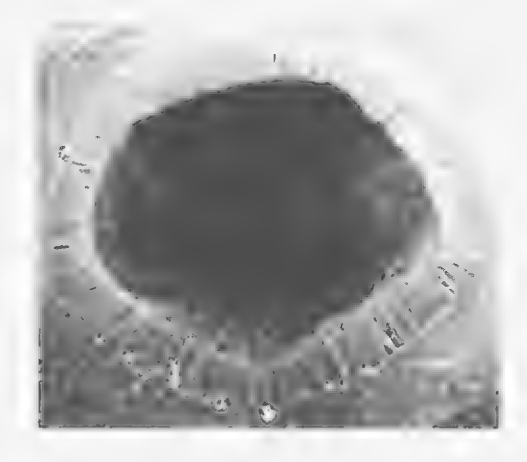


Рис. 94.1. Вид проксимального канальца изнутри. В углах рисунка видна стенка боуменовой капсулы, которая переходит в проксимальный каналец с его плотной щеточной каймой (электронно-микроскопический снимок: В. Криз)



Рис. 94.2. Проксимальный каналец, начальная наиболее длинная часть извитого канальца (сегмент S1) выстлана высокими сцепленными друг с другом эпителиальными клетками, которые со стороны просвета канальца несут на себе щеточную каемку и на базальной мембране имеют глубокие складки (базальный лабиринт). Это двустороннее увеличение поверхности (в 30—60 раз) свидетельствует о количественно высоких транспортных задачах проксимального канальца. В прямой части канальца (сегменты S2 и S3) эти характерные черты уже не так сильно выражены. Прилежащие к базальным складкам митохондрии обеспечивают Na^+/K^+-АТФазу базолатеральной мембраны АТФ (фото: В. Криз)

тически изоосмотична плазме крови околоканальцевых капилляров (**изоосмотическая реабсорбция**): таким образом, осмоляльность в корковом веществе почки приблизительно равна 290 мосмоль/кг H_2O. Другие последствия процессов реабсорбции и «протекания» контактов между клетками эпителия проксимального канальца: а) трансэпителиальный потенциал составляет там максимально лишь ± 2 мВ (см. рис. 94.4); б) такого рода малые трансэпителиальные потенциалы достаточны для того, чтобы через плотные контакты между эпителиальными клетками (межклеточно) переносились сравнительно большие количества растворенных веществ. С другой стороны, едва измеримой разницы в осмоляльности между просветом канальца и интерстициумом будет достаточно для того, чтобы большие объемы воды проходили через плотные контакты эпителия. Все эти свойства эпителия существенны для массового транспорта веществ.

Высокая проницаемость проксимального канальца для воды лишь в некоторой мере объясняется «протеканием» его плотных контактов. Важнее то, что как в апикальную клеточную мембрану (со стороны просвета канальца), так и в базолатеральную мембрану (со стороны интерстициума) встроены **водные каналы** (аквапорин 1 (**AQP 1**)).

После многочисленных поворотов извитой части (**pars convoluta**) в корковом веществе почки проксимальный каналец спускается своей прямой частью (**pars recta**) во внешние слои мозгового вещества почки (см. рис. 92.1). Размер клеток, плотность и высота щеточной каемки, глубина базолатеральных складок, а также плотность митохондрий уменьшаются по ходу проксимального канальца, что отражает снижение количества транспортируемых веществ (путем реабсорбции) в нижележащих отделах проксимального канальца. Различают (нечетко разделенные) сегменты S1 (P1; большая часть извитого канальца) и S2 (P2; проксимальный извитой каналец или первая часть pars recta), а также лежащий исключительно в мозговом веществе почки сегмент S3 (P3; остаток pars recta).

94.2. ПЕРВАЯ СТАДИЯ ПРОКСИМАЛЬНОЙ РЕАБСОРБЦИИ: МЕХАНИЗМЫ ВТОРИЧНО АКТИВНОГО ТРАНСПОРТА

В начальном отделе проксимального канальца Na^+ переходит из просвета канальца в клетки по его электрохимическому градиенту с помощью белков-переносчиков, которые одновременно переносят в клетки глюкозу, аминокислоты, фосфат и т. д. (симпорт). Кроме того, в процессах переноса Na^+ в клетки участвует также Na^+/H^+-переносчик (антипорт), работа которого способствует в данном случае реабсорбции профильтрованного бикарбоната. Большинство переносчиков (симпорт) электрогенны, поэтому развивается трансэпителиальный потенциал более отрицательный в просвете канальца. Благодаря ему в нижележащих сегментах канальца межклеточно реабсорбируются ионы Cl^-. В результате реабсорбции любого вещества устанавливается осмотический градиент между просветом канальца и интерстициальной жидкостью, осмотическое давление которой увеличивается, что ведет к оттоку воды из просвета канальца по осмотическому градиенту. Вода увлекает за собой растворенные в ней вещества (перенос вместе с растворителем, или solvent drag), что является еще одной формой пассивного транспорта веществ (см. также табл. 94.1).

Ультрафильтрат содержит около 145 ммоль/л ионов Na^+, связанного прежде всего с ионами Cl^- (NaCl, 115 ммоль/л) и HCO_3^- ($NaHCO_3$, 27 ммоль/л), а кроме того, небольшое количество ионов Na^+ связано с фосфатами, лактатом, ацетатом, цитратом и др. Дополнительно в ультрафильтрате присутствует около 5 ммоль/л глюкозы и такое же количество аминокислот, а также ионы K^+, Ca^{2+} и т. д. Реабсорбция почти всех названных веществ в начальной части проксимального канальца напрямую сопряжена с активной реабсорбцией Na^+. Электрохимический градиент Na^+ создается локализованной в базолатеральной мембране Na^+/K^+-АТФазой, которая активно выкачивает Na^+ из клетки. Вследствие того, что

в клетке устанавливается очень низкая концентрация Na^+, он стремится войти в клетку. **Реабсорбция Na^+** в начальной части проксимального канальца может осуществляться следующим образом:

а) посредством (электронейтрального) **Na^+/H^+-переносчика (антипорт)**, таким образом, на каждый реабсорбируемый ион Na^+ в просвет канальца выделяется в результате вторично активного транспорта ион H^+ (рис. 94.3, 5), который в начальных отделах проксимального канальца участвует в сложном механизме реабсорбции бикарбоната (HCO_3^-; рис. 98.2);

б) посредством целого ряда **переносчиков Na^+**, которые помимо Na^+ присоединяют и переносят в клетку в результате вторично активного транспорта D-глюкозу (рис. 94.4, *1* и *2*), нейтральные или кислые аминокислоты, фосфат, сульфат, галактозу, витамин С, лактат, ацетат, цитрат, ацетоацетат, сукцинат или другие вещества **(симпорт)**. При этом Na^+ движется в клетку по электрохимическому градиенту, а названные вещества движутся против их электрохимических градиентов.

Проникновение Na^+ в клетку при этом является процессом пассивным. Энергия высокого электрохимического градиента Na^+, созданного Na^+/K^+-АТФазой, используется также для того, чтобы названные в (а) ионы H^+ в результате вторично активного транспорта были секретированы в просвет канальца в обмен на ионы Na^+ (антипорт) и названные в (б) вещества реабсорбировались в результате вторично активного транспорта, обусловленного работой белков-переносчиков, связывающихся одновременно с Na^+ и этими веществами (симпорт). Некоторые белки-переносчики могут связывать более одного иона Na^+ и одновременно несколько других переносимых веществ. В результате увеличивается движущая сила транспорта для веществ, переносимых с помощью вторично активного транспорта: в случае двух ионов Na^+ — в 2 раза (симпорт).

Примером может служить найденный в почке кролика высокоаффинный белок-переносчик глюкозы SGLT1, локализованный в конечном отделе проксимального канальца (сегмент S3). В результате удвоения движущей силы (и также в связи с высокой аффинностью к глюкозе) этот белок-переносчик может уменьшить концентрацию глюкозы до значений более низких, чем те, которые создает низкоаффинный SGTL2-переносчик в начальной части проксимального канальца. SGTL2-переносчик переносит вместе с одной молекулой глюкозы лишь один ион Na^+.

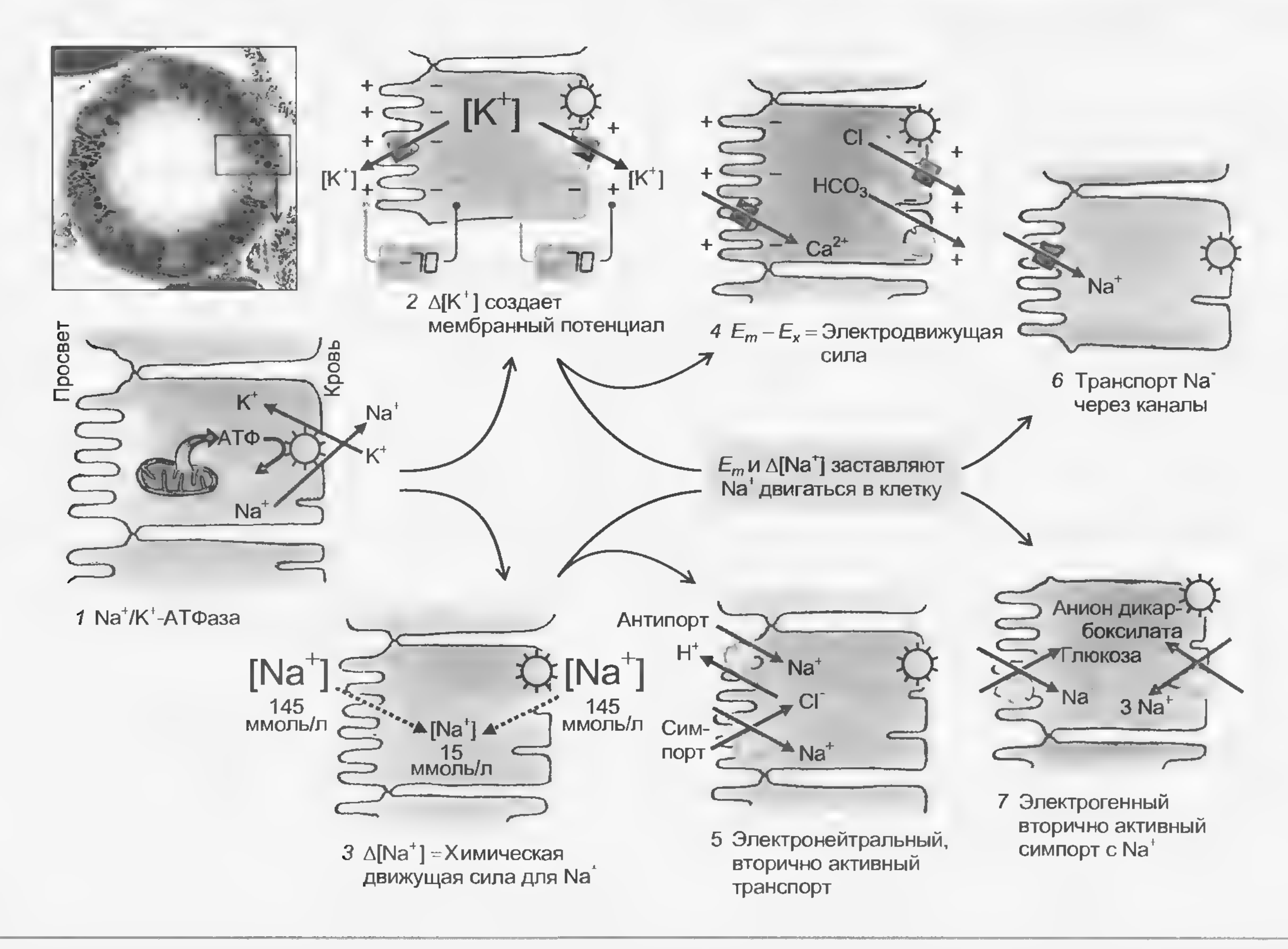


Рис. 94.3. Движущая сила канальцевого транспорта. Первично активный транспорт ионов Na^+ из клетки и K^+ в клетку (*1*) порождает химические (*3*), электрические (*2*) и осмотические движущие силы практически для всех остальных транспортных механизмов. Тем самым резко повышается коэффициент полезного действия Na^+/K^+-АТФазы и потребления АТФ. Знак «минус» при значениях в мВ в (*2*) означает, что внутреннее содержимое клетки несет отрицательный заряд. E_x в (*4*) — равновесный потенциал для соответствующего иона (электронно-микроскопический снимок: В. Криз)

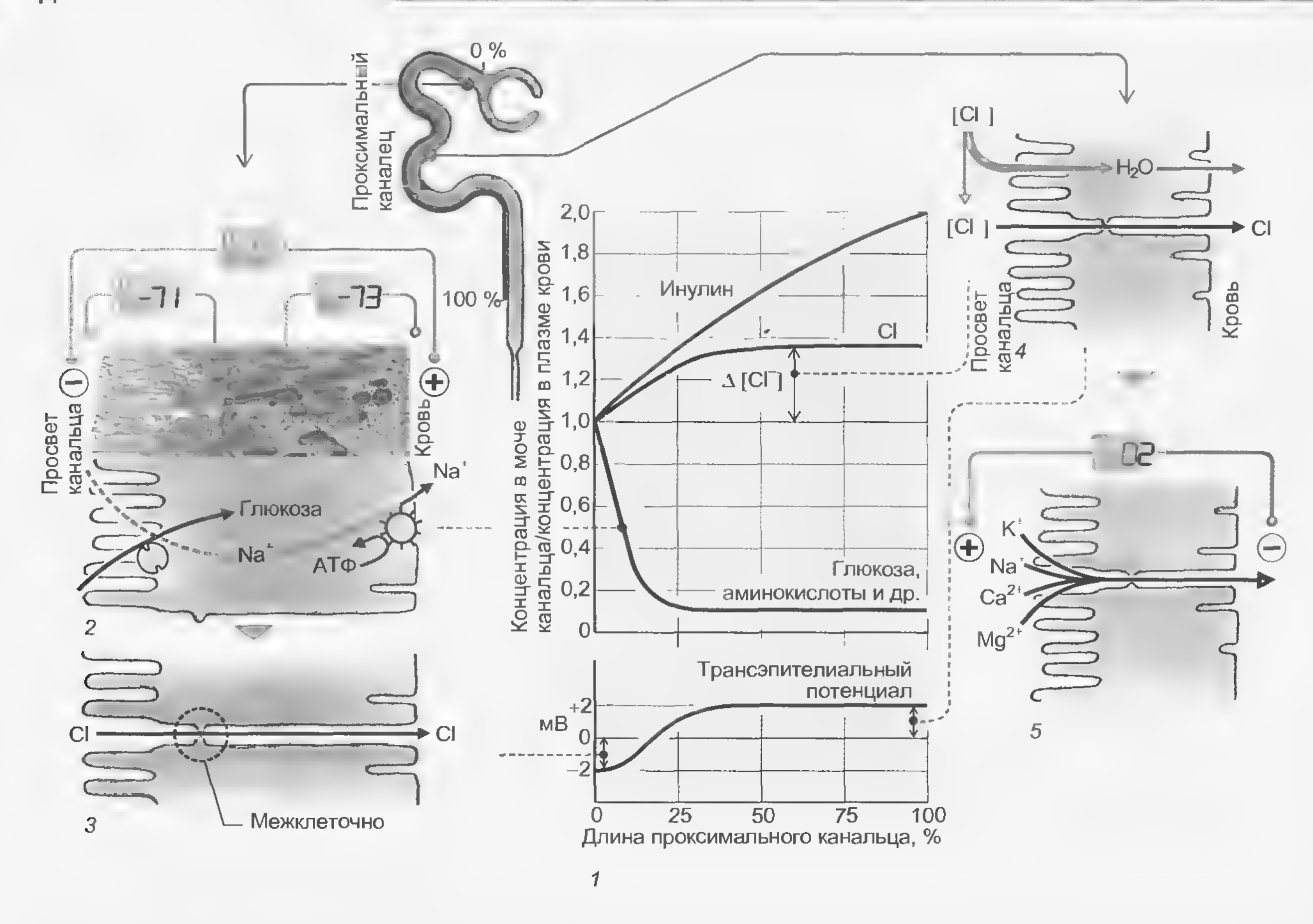


Рис. 94.4. Трансэпителиальный потенциал и межклеточная реабсорбция ионов Cl^-, Na^+, K^+, Ca^{2+} и Mg^{2+} в проксимальном канальце. В начальных отделах проксимального канальца глюкоза и аминокислоты быстро реабсорбируются с помощью белков-переносчиков, которые по механизму вторичного активного транспорта переносят их в клетку совместно с Na^+ (симпорт) (*1*, *2*). При этом люминальная клеточная мембрана деполяризуется, а жидкость в просветах канальца заряжается отрицательно. Устанавливается трансэпителиальная разность потенциалов (разность потенциалов между жидкостью в просвете канальца и интерстициальной жидкостью) величиной 1—2 мВ (*1*), которая способствует выходу небольших анионов, таких как Cl^-, из просвета канальца в интерстициальную жидкость (*3*). За счет реабсорбции Na^+, глюкозы, HCO_3^- и т.д. (см. рис. 94.7, 96.2, 98.2) в начальных отделах проксимального канальца устанавливается (крошечный) осмотический градиент, который заставляет воду выходить из просвета канальца (заметно по увеличению значения *TF*/*P* для инулина, где TF — концентрация в жидкости канальца, а *P* — концентрация в плазме крови (*1*). Поэтому концентрация таких веществ как Cl^-, которые реабсорбируются медленнее, чем вода, увеличивается по сравнению с таковой в плазме крови (*1*). Таким образом, Cl^- может покинуть просвет канальца под воздействием химической движущей силы (Δ[Cl^-]): через плотные контакты между апикальными участками мембраны эпителиальных клеток (межклеточная диффузия) (*4*). В результате этой диффузии Cl^- далее по ходу проксимального канальца возникает трансэпителиальный потенциал, при котором жидкость просвета канальца несет положительный заряд (изменение знака потенциала (*1*)), что в свою очередь обеспечивает межклеточную реабсорбцию катионов Na^+, K^+, Ca^{2+} и Mg^{2+} (*5*) (электронно-микроскопический снимок: В. Криз)

В случае Na^+/H^+-переносчика (антипорт) происходит обмен двумя положительными зарядами (**электронейтральный перенос**), тогда как в случае переносчиков Na^+, транспортирующих в клетку вместе с Na^+ различные вещества (симпорт), в большинстве случаев положительные заряды переносятся в клетку (например, Na^+ + нейтральная глюкоза). Такой **электрогенный транспорт** деполяризует апикальную клеточную мембрану (но лишь незначительно базолатеральную клеточную мембрану) и за счет этой электрической асимметрии возникает **трансэпителиальный потенциал**, при этом жидкость в просвете канальца оказывается заряжена отрицательно (величина разницы потенциалов составляет 1 – 2 мВ; см. рис. 94.4, *1*). Под воздействием трансэпителиального потенциала часть профильтровавшегося Cl^- межклеточно выходит из просвета канальца в интерстициальную жидкость (см. рис. 94.4, *3*). Реабсорбция растворенных в фильтрате веществ ведет к реабсорбции воды через межклеточные плотные контакты (протекающий эпителий), и этот поток воды увлекает за собой растворенные в ней вещества: **перенос вместе с растворителем (solvent drag)**. Этот пассивный транспортный механизм вступает в действие, если коэффициент отражения σ соответствующего вещества меньше 1. Для ионов Na^+ и мочевины, например, σ в проксимальном канальце составляет 0,68, поэтому данные вещества (как и некоторые другие) могут покидать его просвет пассивно, следуя за водой (solvent drag).

Итог начальной стадии проксимальной реабсорбции таков, что более чем 80 % бикарбоната, более чем 90 % глюкозы и большинство аминокислот, а также основная масса других транспортируемых вместе с Na^+ веществ реабсорбируется, т. е. покидает просвет нефрона и трансклеточно или межклеточно поступает в ин-

терстициум и капилляры. Поэтому, несмотря на одновременную реабсорбцию воды в первой трети проксимального канальца, концентрация этих веществ в просвете канальца значительно снижается (см. рис. 94.4, *1* и 96.1). Часть Na^+ и Cl^- также покинула просвет канальца, однако концентрация Na^+ в ультрафильтрате осталась практически неизменной, а концентрация Cl даже повысилась (см. рис. 94.4, *1*).

94.3. ВТОРАЯ СТАДИЯ ПРОКСИМАЛЬНОЙ РЕАБСОРБЦИИ: АНИОН Cl^-, Na^+ И ДРУГИЕ КАТИОНЫ

В конце начального сегмента проксимального канальца концентрация Cl^- в ультрафильтрате возросла по сравнению с таковой в плазме крови. В нижних сегментах проксимального канальца этот химический градиент вытесняет Cl^- через плотные контакты между эпителиальными клетками (межклеточная диффузия) из просвета канальца, в результате чего возникает трансэпителиальная разница потенциалов, при которой жидкость в просвете канальца заряжена положительно. Трансэпителиальная разница потенциалов является движущей силой для межклеточной реабсорбции катионов Na^+, K^+, Mg^{2+} и Ca^{2+}. Одновременно продолжается активная реабсорбция Na^+ (см. также табл. 94.1).

В начальных отделах проксимального канальца реабсорбция Cl^- «плелась» за водой, поэтому до начала второй стадии, т.е. по мере продвижения фильтрата приблизительно по одной четверти проксимального канальца, концентрация Cl^- в просвете канальца по сравнению с концентрацией в околоканальцевой интерстициальной жидкости увеличилась (см. рис. 94.4, *1*). Эта разница в концентрациях представляет собой движущую силу для межклеточной диффузии Cl^- из просвета канальца в направлении к кровеносным сосудам (рис. 94.4, *4*). Таким способом реабсорбируется часть профильтровавшегося Cl^-. Поскольку ион хлора заряжен отрицательно, то на данной стадии развивается **трансэпителиальная разница потенциалов, при которой жидкость в просвете канальца заряжена положительно** (изменение знака потенциала; см. рис. 94.4, *1*). Величина трансэпителиального потенциала составляет 2 мВ. Под воздействием данного потенциала катионы вытесняются из просвета канальца – пассивная межклеточная реабсорбция Na^+, K^+, Mg^{2+} и Ca^{2+} (рис. 94.4, *5*).

Следует помнить, что действующие силы для межклеточного транспорта обусловлены постоянной активной реабсорбцией Na^+ на первой и второй фазе проксимальной реабсорбции благодаря Na^+/K^+-АТФазе, расположенной на базолатеральной мембране (первично активный транспорт). Механизмы пассивной межклеточной реабсорбции увеличивают число транспортируемых ионов Na^+ на единицу использованного АТФ и тем самым повышают **коэффициент полезного действия Na^+/K^+-АТФазы**. В то время как Na^+/K^+-АТФаза перекачивает всего лишь 3 моля Na^+ на 1 моль АТФ через базальную мембрану, это соотношение за счет пассивных механизмов реабсорбции увеличивается до 10 молей Na^+ на 1 моль АТФ.

Таблица 94.1

Транспортные процессы в проксимальном канальце
(«протекающий» эпителий, «массовый транспорт веществ»; см. также табл. 96.1)

Реабсорбция
Na^+: трансклеточно (на базолатеральной мембране: Na^+/K^+-АТФаза, Na^+/HCO_3^--переносчик (симпорт); на люминальной мембране: совместный перенос Na^+ с глюкозой и многими другими веществами (симпорт); Na^+/H^+-обмен (антипорт) и межклеточно
Cl, K^+, Ca^{2+}, Mg^+: прежде всего межклеточно
HCO_3^-: секретируемый H^+ + профильтровавшийся HCO_3^- = = CO_2 (диффундирует в клетке канальца) + H_2O
Вода: осмотическая движущая сила (моча проксимального канальца остается изоосмотичной плазме крови)
Фосфат (регулируется ПТГ (PTH)), глюкоза, аминокислоты, мочевые кислоты (вторично активный транспорт совместно с Na^+ (симпорт))
Пептиды (расщепление в просвете канальца до аминокислот или совместный перенос с H^+ (симпорт))
Белки (эндоцитоз)
Мочевина (диффузия)
Секреция
H^+ (обмен Na^+/H^+ (антипорт), H^+-АТФаза)
NH_3, NH_4^+
Различные органические кислоты и основания

Пассивной реабсорбции Cl^- и Na^+ на второй стадии проксимальной реабсорбции не достаточно для того, чтобы в проксимальном извитом канальце реабсорбировалось до 60 % профильтровавшегося Na^+ и половина Cl^-. Поэтому и на второй стадии проксимальной реабсорбции продолжается **активная реабсорбция Na^+** при участии Na^+/K^+-АТФазы.

Однако на данном этапе отсутствуют партнеры для симпорта через люминальную мембрану, которые были реабсорбированы ранее. Бóльшая часть HCO_3^- была реабсорбирована в проксимальных отделах канальца на первой стадии реабсорбции, поэтому H^+, выходящий в просвет канальца в результате обмена с Na^+ (антипорт), не может быть использован для связывания с HCO_3^-. Наиболее вероятный **механизм для реабсорбции Na^+** в средних и дальних участках проксимального канальца – **обмен Na^+/H^+** (NHE3-переносчик), спаренный одновременно с **обменом Cl^-/OH^-** (PDS-переносчик

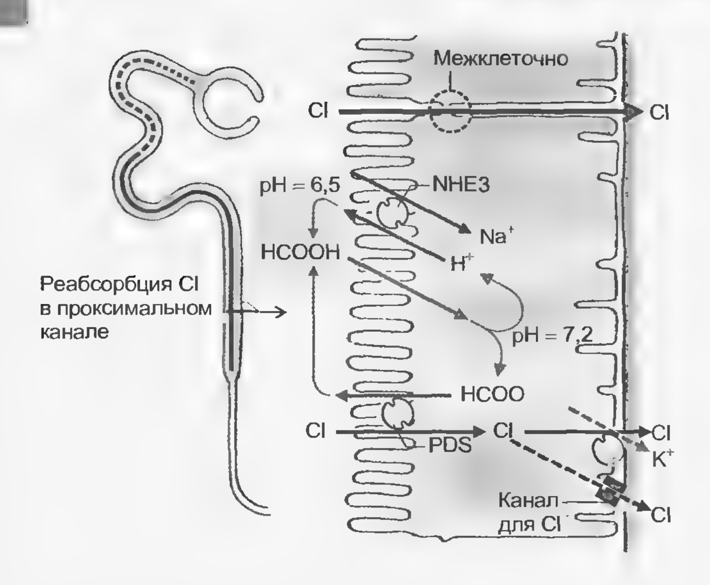


Рис. 94.5. Реабсорбция Cl^- в проксимальном канальце. Ион Cl реабсорбируется преимущественно межклеточно (см. рис. 94.4), однако реабсорбция может происходить и через клетку. В люминальной мембране доказано наличие переносчика (пендрин (PDS)), который обменивает Cl^- в том числе на анион формиата ($HCOO^-$); кроме того, клеточная мембрана проницаема (неионная диффузия) для муравьиной кислоты (HCOOH). При посредничестве переносчика NHE3 (антипорт Na^+/H^+), активность которого способствует циркуляции формиат-иона (HCOO) через люминальную мембрану, Cl накапливается в клетке результате вторично активного транспорта. Для этого, правда, среда в просвете канальца должна быть более кислой чем в клетке, чтобы выделяемый формиат-ион ($HCOO^-$) мог титроваться до муравьиной кислоты HCOOH. Лишь после того, как на первом участке профильтровавшийся бикарбонат оказывается реабсорбирован, значение pH снижается в дистальных отделах проксимального канальца до 6,4—6,5, поэтому опосредованный формиатом перенос Cl , количественное значение которого еще неясно, происходит лишь в этом отделе проксимального канальца. Через базолатеральную мембрану Cl^- выходит из клетки в интерстициум через Cl -каналы и с помощью K^+/Cl -переносчика (симпорт)

пендрин). При этом ионы OH^- и H^+ взаимодействуют друг с другом в просвете канальца, превращаясь в воду, и в результате Na^+ и Cl^- входят в клетку эквимолярно. Из чего следует, что реабсорбция Cl^- на этом участке проксимального канальца осуществляется трансклеточно. Обнаружены еще два других механизма проникновения Cl^- в клетку, в которые вовлечены процессы вторичного использования аниона формиата (HCOO) (рис. 94.5) и секреции аниона оксалата соответственно. Обмен $Cl^-/HCOO^-$ осуществляется PDS-переносчиком. Ион Cl выходит из клетки через базолатеральную мембрану пассивно через Cl^--каналы в результате осуществляемого белком K^+/Cl^--переносчиком (симпорт) (см. рис. 94.5) и в результате обмена Cl^-/HCO_3^-.

94.4. ДВИЖУЩИЕ СИЛЫ ПАССИВНОЙ РЕАБСОРБЦИИ

За счет реабсорбции воды повышается концентрация всех составляющих фильтрата, которые реабсорбируются медленнее, чем вода. Мочевина, Cl^- и Mg^{2+} принадлежат к данной группе веществ. Таким образом, возникает химическая движущая сила, которая делает возможной межклеточную реабсорбцию этих веществ за счет диффузии.

Стенка почечного канальца непроницаема для инулина. Отношение (P_{in}/TF_{in}) концентрации инулина в плазме крови (P_{in}) к концентрации его в жидкости канальца (TF_{in}) на каком-либо отрезке нефрона напрямую определяет **фракционную реабсорбцию воды** на данном участке. Так, анализ жидкости канальца (полученной с помощью микропункции) в конце проксимального извитого канальца показал, что концентрация инулина в 2,5 раза выше, чем в плазме (так что отношение $P_{in}/TF_{in} = 1/2,5 = 0,4$), т.е. на этом участке осталось лишь 40 % первичного фильтрата. Из этого следует, что 60 % воды уже реабсорбировано (см. также табл. 96.1).

Подобно тому, как уже обсуждалось выше в случае с Cl^-, последствия реабсорбции воды по ходу канальца выражаются в том, что канальцевая концентрация (TF) всех составных частей фильтрата, которые не могут быть реабсорбированы активно и, следовательно, быстро по сравнению с концентрацией в плазме (*P*) постоянно увеличиваются, т.е. **частное TF/*P*** становится больше 1. Такие вещества могут покидать просвет канальца за счет диффузии в том случае, если эпителий проницаем для них. Наряду с Cl^- (см. рис. 94.4, *1* и *4*), Mg^{2+} и Ca^{2+} (см. рис. 97.1) к этой группе веществ принадлежит еще и мочевина, профильтровавшееся количество которой в проксимальном канальце наполовину реабсорбируется пассивно (см. рис. 95.3), так как стенка проксимального канальца проницаема для мочевины.

94.5. СТЕНКА КАПИЛЛЯРА — ПОСЛЕДНИЙ БАРЬЕР РЕАБСОРБЦИИ

Движущая сила для перехода реабсорбируемой жидкости из интерстициального пространства в кровь определяется суммой интерстициального и онкотического давления плазмы крови (повышениого в постклубочковых капиллярах) за вычетом гидравлического давления в околоканальцевых капиллярах.

В предыдущих разделах уже было показано, что **реабсорбция воды** через стенку канальца является **последствием реабсорбции соли**. Для последующего перехода воды из базолатерального интерстиция в околоканальцевые капилляры, как и во всех капиллярах, определяющими являются существующие соотношения давлений. Сравнительно высокое гидравлическое **интерстициальное давление P_{int}** направляет жидкость в просвет околоканальцевых капилляров. Оно возникает за счет того, что вслед за реабсорбированными веществами, накапливающимися в базолатеральном пространстве, просвет нефрона покидает вода. Объем жидкости в базолатеральном пространстве увеличивается. Кровь в околоканальцевых капиллярах вдобавок обладает — за счет профильтровавшейся в клубочке воды (см. рис. 93.1) **повышенным онкотическим давлени-**

ем π_{kap}, которое еще больше сдвигает градиент давлений в направлении просвета капилляра (онкотическое давление интерстициальной жидкости для упрощения может быть проигнорировано). Реабсорбции препятствует гидростатическое **давление в капилляре P_{kap}**, однако оно по сравнению с давлением в капиллярах клубочка значительно падает на протяжении vas efferens. В конечном итоге получаем высокое эффективное давление, направленное в просвет околоканальцевых капилляров.

Все три вида давления зависят от изменений объема фильтрационной фракции. Если объем фильтрационной фракции увеличивается, то повышается π_{kap} (белки плазмы околоканальцевых капилляров более концентрированы, поскольку больше воды покидает плазму крови в клубочке) и P_{int} (в интерстициальном пространстве увеличивается объем реабсорбированной жидкости). Поскольку увеличение фильтрационной фракции в большинстве случаев вызвано повышением сопротивления в выносящих артериолах, то одновременно снижается P_{kap}. Таким образом, при изменении этих трех давлений увеличивается объем поступающей в просвет околоканальцевых капилляров жидкости, что компенсирует увеличение объема фильтрата. Зависимость объема поступающей в околоканальцевые капилляры жидкости от фильтрационной фракции является важным компонентом поддержания **клубочково-канальцевого баланса**, т.е. постоянства реабсорбируемой фракции при меняющейся скорости клубочковой фильтрации. Поддерживается ли данный баланс еще и за счет других, например гуморальных, механизмов, пока однозначно не ясно.

94.6. ПРОЦЕССЫ РЕАБСОРБЦИИ В ПЕТЛЕ ГЕНЛЕ

В петле Генле реабсорбируется около $^1/_4$ профильтровавшейся воды (прежде всего в нисходящей части петли) и $^1/_3$ профильтровавшегося NaCl, прежде всего в толстой восходящей части петли (TAL), стенка которой непроницаема для воды. На мембране клеток толстой восходящей части петли, обращенной в просвет канальца, имеется белок-переносчик (BSC1), который осуществляет одновременную реабсорбцию ионов Na^+, K^+ и $2Cl^-$ (механизм вторично активного транспорта, симпорт). Работа этого переносчика может быть заторможена диуретиками, например, фуросемидом. Наряду с базолатеральной Na^+/K^+-АТФазой этот переносчик реабсорбирует ионы Na^+ и Cl^-, поэтому моча канальца оказывается гипотоничной по отношению к плазме крови, тогда как интерстициум становится гипертоничным. Положительный в просвете канальца трансэпителиальный потенциал обеспечивает пассивную межклеточную реабсорбцию ионов Na^+, K^+, Ca^{2+} и Mg^{2+} (см. также табл. 94.2).

Таблица 94.2

Транспортные процессы в петле Генле

Тонкая нисходящая часть	Реабсорбция воды, выделение мочевины (рециркуляция, см. ниже)
Тонкая восходящая часть	Реабсорбция NaCl (пассивно)
Толстая восходящая часть	Реабсорбция (первичная и вторичная активная) Na^+ - Cl^- → → снижается осмоляльность мочи (на люминальной мембране: симпорт $Na^+/2Cl^-/K^+$; на базолатеральной мембране: Na^+/K^+-АТФаза и Cl^--каналы) Реабсорбция Na^+, K^+ (межклеточно) Реабсорбция Ca^{2+}, Mg^{2+} (межклеточно: зависит от ПТГ) Реабсорбция NH_4^+ (симпорт Na^+-$2Cl^-$-NH_4^+)
Macula densa	Контроль за концентрацией NaCl в дистальном канальце: → → канальцево-клубочковая обратная связь

Петля Генле, которая выглядит как шпилька для волос и спускается из коры в мозговое вещество и вновь поднимается вверх, **устанавливает осмотические градиенты** в мозговом веществе почек, что является ее главной задачей. Осмотические градиенты в мозговом веществе почек **необходимы для концентрирования мочи** — главной функции петли Генле, собирательной трубочки и vasa recta, которые вместе составляют концентрирующий механизм почек, позволяющий выводить из организма концентрированную или разведенную мочу. Концентрирующий механизм почек будет описан позже, здесь же следует кратко рассмотреть, что изменяется в моче по мере ее прохождения по петле Генле — между ее началом (конец проксимального канальца) и концом (начало дистального канальца):

частное P/TF_{in} снизилось до значения около 0,14, т.е. после прохождения фильтрата по петле Генле в начальные отделы дистального канальца приходит лишь около 14 % профильтровавшейся **воды** (в конце проксимального канальца — еще около 40 %; рис. 94.6);

концентрация **натрия** и **хлора** снизилась в начальных отделах дистального канальца почти до половины по сравнению с концентрацией в плазме крови ($TF/P_{Na} = 0,6$). Если учесть количество воды, реабсорбированной до данного участка нефрона, то можно рассчитать (TF/P_{Na} умножить на $P/TF_{in} = 0,6 \cdot 0,14 = 0,8$), что в начальный отдел дистального канальца приходит лишь 8 % профильтровавшегося количества ионов Na^+. В конце же проксимального канальца это количество было равно 40 % (рис. 94.7);

осмоляльность мочи снизилась от изоосмоляльных значений в конце проксимального канальца (290 мосмоль/кг H_2O) до 70 — 150 мосмоль/кг H_2O в начале дистального канальца.

Эти цифры показывают, что петля Генле реабсорбирует приблизительно четверть профильтровавшей-

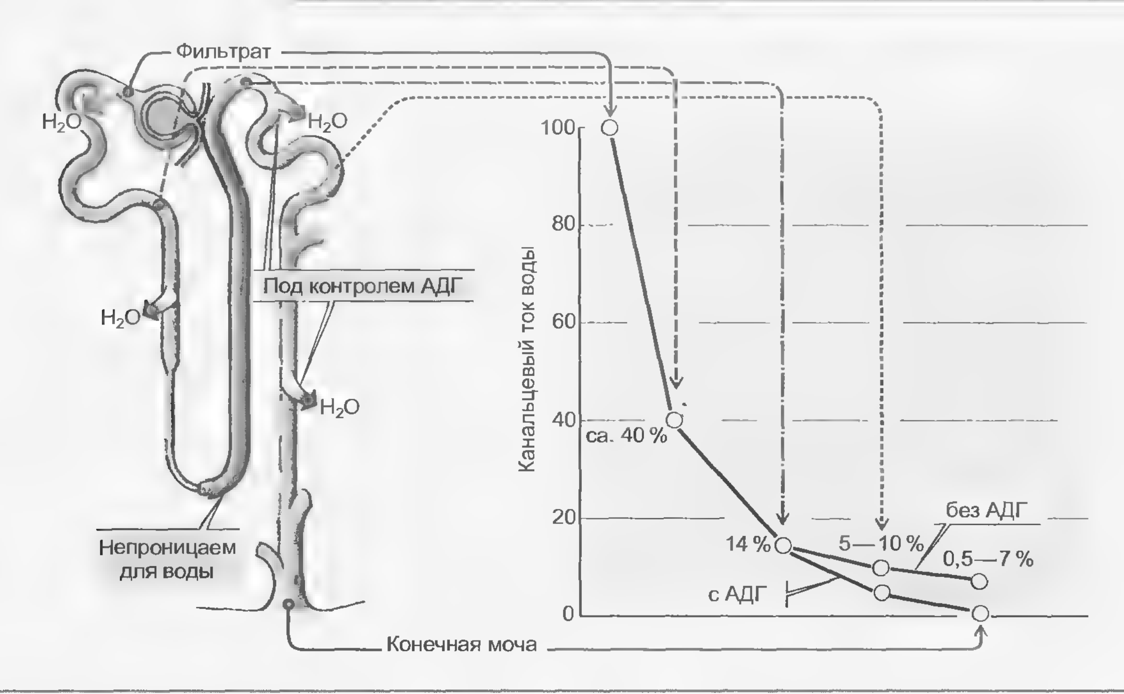


Рис. 94.6. Реабсорбция воды: реабсорбция воды на 86 % завершена в конце петли Генле. Дистальный извитой каналец и собирательная трубочка находятся под контролем АДГ, в присутствии которого (при недостатке воды в организме) реабсорбируются до долей процента последние остатки профильтровавшейся воды (антидиурез). При переизбытке воды в организме (нет выделения АДГ) экскретируемая фракция воды может составлять, напротив, 7 % и более (водный диурез)

ся воды, около трети ионов Na^+ и Cl^-, поэтому в дистальный извитой каналец поступает **гипотоничная моча** (отсюда и название этой части нефрона – «разбавляющий сегмент»). Процесс реабсорбции в толстой восходящей части петли (Thick Ascending Limb (**TAL**)) осуществляется с помощью белка-переносчика (вторично активный транспорт, симпорт), расположенного на апикальной мембране клеток эпителия. Он переносит одновременно $1Na^+$, $1K^+$ и $2Cl^-$, при этом движущей силой является градиент Na^+, опять созда-

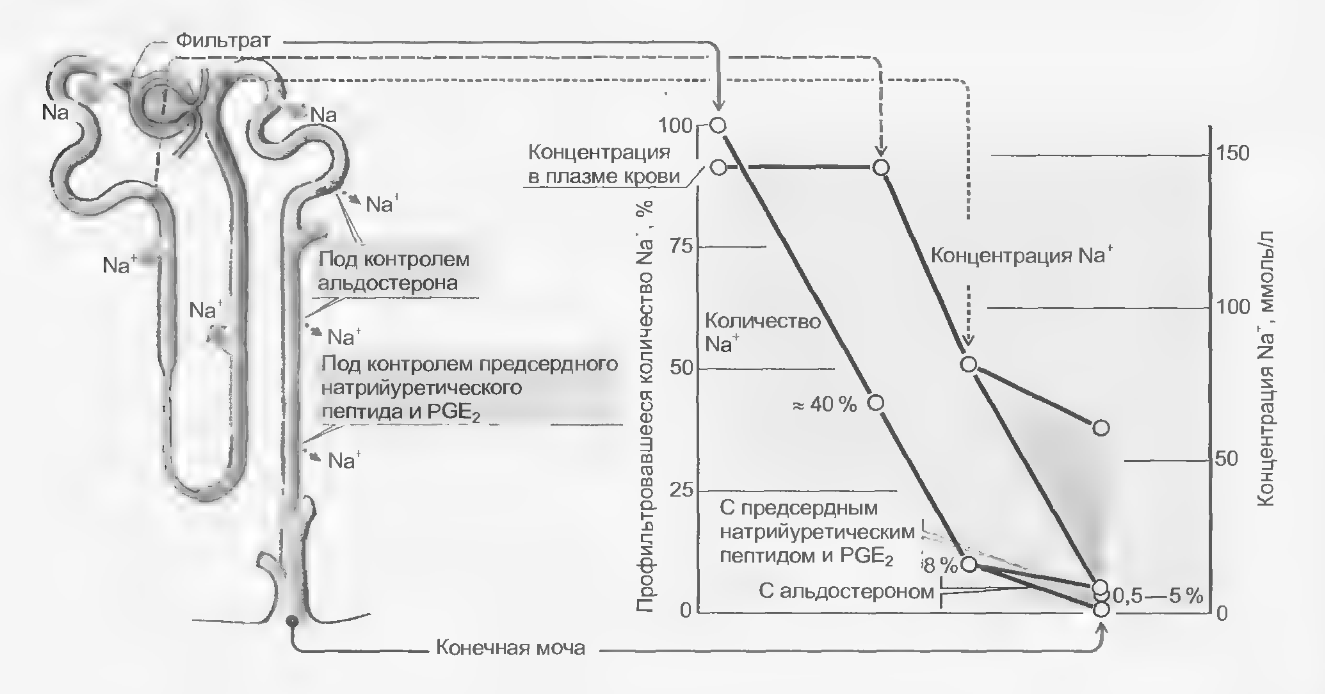


Рис. 94.7. Реабсорбция Na^+ — главная задача всего нефрона и собирательной трубочки, причем собирательная трубка вместе со связующим отделом находятся под контролем альдостерона (увеличивает реабсорбцию Na^+), а также предсердного натрийуретического пептида и простагландина E2 (снижают реабсорбцию Na^+). Фракционное выведение Na^+ может варьировать между 0,5 и 5 %. Тогда как в проксимальном канальце концентрация Na^+ не отличается от концентрации в плазме крови. В петле Генле повышенная осмоляльность помимо ионов Na^+, особенно в нижних отделах, определяется мочевиной (см. рис. 94.9 и 95.3), поэтому концентрация Na^+ в моче (при его недостатке в организме) может снижаться до нескольких процентов по сравнению с концентрацией в плазме крови

ваемый Na^+/K^+-АТФазой, расположенной на базолатеральной мембране (первично активный транспорт, рис. 94.8, *1*). В результате вторично активного транспорта Cl^- накапливается в клетках и покидает их через Cl^--каналы типа CLC-Kb на базолатеральной мембране (рис. 94.8, *2*). Медикаментозно $Na^+/K^+/2Cl^-$-переносчик (NKCC2), расположенный со стороны просвета толстого восходящего отдела петли Генле, может быть ингибирован **диуретиками, действующими в петле** (например, буметанидом), названными так по месту их действия. Поэтому данный переносчик называется также **BSC1** (bumetanid-sensitive cotransporter). Этот переносчик может также вместо Cl^- переносить в клетку ионы NH_4^+.

Важно, что реабсорбция NaCl ограничена градиентом Na^+ величиной около 200 ммоль/л, который устанавливается в результате активной реабсорбции Na^+ в толстой восходящей части петли Генле (см. рис. 95.2, внизу), поэтому при более высокой скорости протекания мочи (и неизменном градиенте) может реабсорбироваться больше NaCl. Эта **зависимость реабсорбции Na^+ от скорости протекания мочи** справедлива для всего дистального канальца, а также и для собирательной трубочки. Снижение реабсорбции NaCl и воды в предыдущих участках нефрона увеличивает скорость протекания мочи в более дистальных участках нефрона, в которых за счет усиленной реабсорбции, по крайней мере, частично компенсируется недостаточная реабсорбция этих веществ в начальных сегментах нефрона.

Поступающий в клетку с двух сторон K^+ (переносчик BSC1 (симпорт) и соответственно Na^+/K^+-АТФаза) покидает клетку также через двусторонне локализованные K^+-каналы. В то время как диффузия (выход) K^+ через базолатеральную мембрану электрически нейтрализуется диффузией (выходом) Cl^-, каналы для Cl^- в люминальной мембране отсутствуют, поэтому диффундирующие в просвет канальца ионы K^+ (**вторичное использование K^+**) вызывают гиперполяризацию люминальной мембраны и возникновение **в просвете канальца положительного трансэпителиального потенциала**. Трансэпителиальный потенциал является движущей силой для выхода ионов **Na^+, K^+, Ca^{2+}** и **Mg^{2+}** в интерстициальную жидкость из просвета нефрона пассивно через плотные контакты, которые в этом отделе обладают повышенной проницаемостью для катионов (рис. 94.8, *3*). Длительное чрезмерное потребление NaCl с пищей, как и долговременно повышенная концентрация АДГ (V2-рецепторы), увеличивает плотность переносчиков на люминальной мембране.

Наследуемые генетически дефекты одного из трех белков, прямо или косвенно участвующих в реабсорбции Na^+ и Cl^- (BSC1, CLC-Kb, K^+-канал в люминальной мембране), приводят к **синдрому Барттера**. При синдроме Барттера наблюдается снижение реабсор-

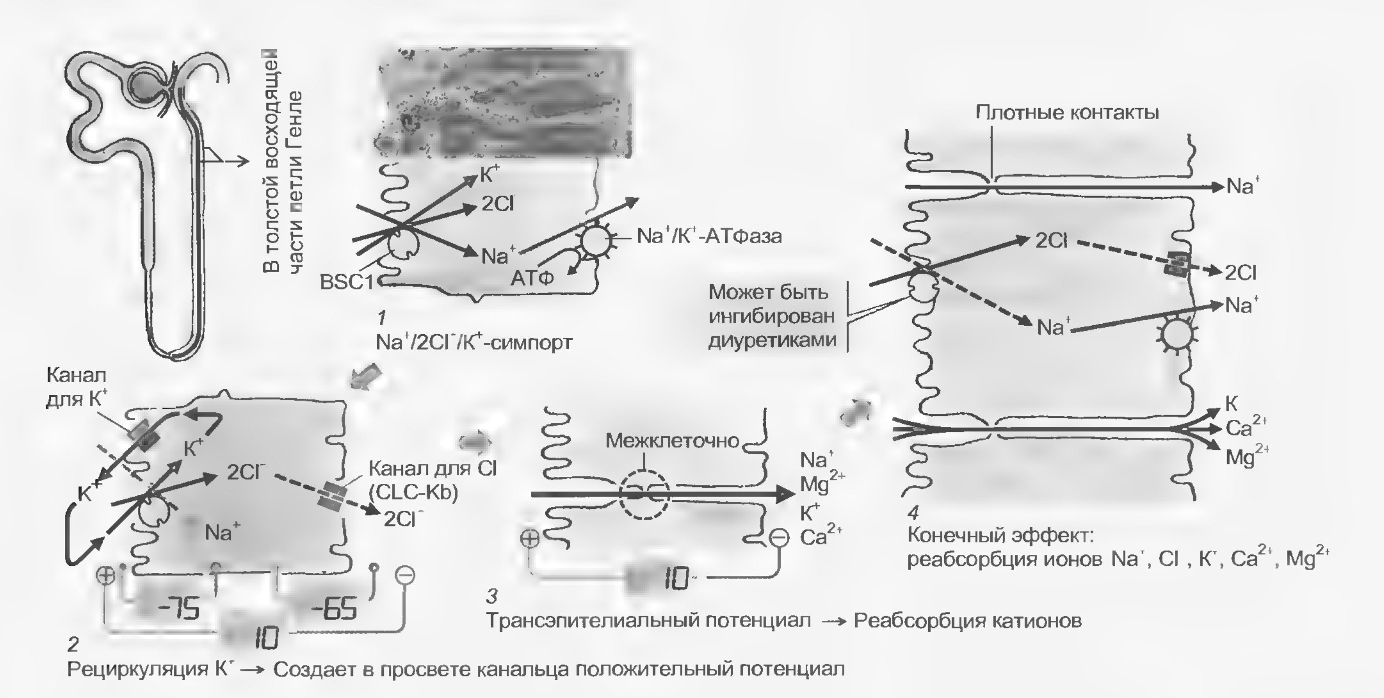


Рис. 94.8. Реабсорбция в толстой части восходящего отдела (Thick Ascending Limb (TAL)) петли Генле характеризуется высокой активностью процессов реабсорбции Na^+ (плотно упакованные, поставляющие АТФ митохондрии, см. фото). Со стороны просвета нефрона градиент Na^+ используется для вторично активного электронейтрального переноса Cl^- и K^+ (*1*). Через каналы K^+ диффундирует обратно в просвет канальца (рециркуляция), а Cl^- — в сторону кровеносных сосудов (*2*). Диффузия K^+ при этом гиперполяризует люминальную мембрану, и наличие ионов K^+ в просвете устанавливает трансэпителиальный потенциал, при котором жидкость в просвете канальца по отношению к интерстициальной жидкости заряжена положительно (*2*). Под влиянием этого трансэпителиального потенциала катионы Na^+, K^+, Ca^{2+} и Mg^{2+} могут быть реабсорбированы пассивно через проницаемые для них плотные контакты (*3*). В конечном итоге здесь активно реабсорбируется NaCl, за которым пассивно следуют катионы (включая Na^+) (*4*). Трансмембранный перенос K^+ через базолатеральные мембраны канальцев в интерстициум (который электрически нейтрализует выход Cl^-) и перенос K^+ посредством Na^+/K^+-АТФазы (здесь не изображены, чтобы не загромождать рисунок). Для воды этот сегмент канальца непроницаем, поэтому активный транспорт NaCl вызывает появление трансэпителиального осмотического градиента (см. рис. 95.2) (электронно-микроскопический снимок: В. Криз)

бции Na^+, Cl^-, Ca^{2+} и Mg^{2+} в толстой восходящей части петли Генле (возникает ситуация, сходная с действием диуретиков), что компенсируется за счет усиленной реабсорбции ионов Na^+, Cl^- и Mg^{2+} в лежащих далее сегментах нефрона и собирательной трубочке: для Mg^{2+} полностью; для Na^+ и Cl^- — лишь частично; для Ca^{2+} реабсорбция даже снижается. Усиленная реабсорбция Na^+ в собирательной трубочке увеличивает в этом отделе нефрона секрецию ионов K^+ и H^+, поскольку эти процессы взаимосвязаны: например, секрецию K^+ (см. далее) стимулирует деполяризация апикальной мембраны главных клеток собирательной трубочки, вызванная управляемой альдостероном реабсорбцией Na^+. Таким образом, для синдрома Барттера характерны гиповолюмия со вторично-повышенным высвобождением альдостерона, гипокальциемия и гипокалиемический алкалоз.

94.7. В ДИСТАЛЬНЫХ СЕГМЕНТАХ НЕФРОНА РЕГУЛИРУЕТСЯ ВЫВЕДЕНИЕ ИОНОВ Na^+

Гормоны (антидиуретический гормон, альдостерон, предсердный натрийуретический фактор) и другие сигналы приспосабливают реабсорбцию воды и NaCl в дистальном извитом канальце, связующем отделе и собирательной трубочке к потребностям организма. В присутствии антидиуретического гормона моча в дистальном извитом канальце изотонична по отношению к плазме крови, а в собирательной трубочке — гипертонична. При этом продолжается реабсорбция Na^+ и Cl^-, которые как важные компоненты осмоляльности все больше заменяются мочевиной, поставляемой из мозгового вещества почек. NaCl из просвета канальца попадает в клетки дистального извитого канальца посредством механизма вторичного активного транспорта, обусловливающего одновременный перенос Na^+ и Cl^- (симпорт; белок-переносчик TSC), а в главные клетки связующего отдела и собирательной трубки — через Na^+-каналы (табл. 94.3). Проникновение Na^+ в клетку через Na^+ -каналы деполяризует люминальную мембрану, что усиливает секрецию K^+ и способствует возникновению трансэпителиального потенциала, отрицательного в просвете канальца, под действием которого межклеточно реабсорбируется Cl^-. В собирательной трубочке NaCl может реабсорбироваться против химического градиента, поэтому концентрация NaCl в конечной моче может снижаться в случае необходимости до нескольких ммоль/г (см. также табл. 96.1).

Петля Генле переходит в извитую часть (pars convoluta) **дистального канальца**, которая впадает через **связующий отдел** в **собирательную трубочку**. Последняя начинается как корковая собирательная трубочка, в которую вливаются около 10 канальцев, и тянется в виде медуллярной собирательной трубочки через мозговое вещество почек. На этом пути собирательные трубочки соединяются во все более толстые трубки, так что в конце концов моча из миллиона нефронов одной почки поступает в почечную лоханку через 350 сосочковых собирательных трубочек.

Таблица 94.3

Транспортные процессы в дистальном извитом канальце, связующем отделе и в собирательной трубочке

Дистальный извитой каналец (ДИТ)
Реабсорбция Na^+ + Cl^- (на люминальной мембране: система симпорта Na^+, Cl^-; на базолатеральной мембране: Na^+/K^+-АТФаза и Cl -каналы)
Реабсорбция Ca^{2+}, Mg^{2+} (регулируемая ПТГ, на люминальной мембране: каналы; на базолатеральной мембране АТФазы, система антипорта $3Na^+/Ca^{2+}$)
Реабсорбция воды
Дистальные отделы (ДИТ), связующий отдел (СО) и собирательная трубочка (СТ)
Главные клетки (дистальные отделы ДИТ, СО и СТ): реабсорбция ионов Na^+: зависит от альдостерона, предсердного натрийуретического пептида и антидиуретического гормона (на люминальной мембране: Na^+-каналы; на базолатеральной мембране: Na^+/K^+-АТФаза); секреция K^+: зависит от реабсорбции ионов Na^+ и потому от альдостерона и т. д. (на люминальной мембране: K^+-каналы; на базолатеральной мембране: Na^+/K^+-АТФаза)
Вставочные клетки (СО и СТ коркового вещества почки): Тип А: секреция ионов H^+ (на люминальной мембране: H^+/K^+-АТФаза; на базолатеральной мембране: белок-переносчик AEI (антипорт HCO_3^-/Cl^-)); реабсорбция ионов K^+: зависит от реабсорбции ионов Na^+ и потому от альдостерона и т. д. (на люминальной мембране: H^+/K^+-АТФаза)
Тип Б: секреция HCO_3^- (на люминальной мембране: белок-переносчик PDS (антипорт HCO_3^-/Cl^-); на базолатеральной мембране: H^+-АТФаза)
Средняя часть СТ: реабсорбция воды: регулируется антидиуретическим гормоном (АДГ); реабсорбция мочевины (рециркуляция, см. выше): зависит от концентрации АДГ; секреция NH_3 ($+H^+ \rightleftarrows NH_4^+$)

Ультраструктурные особенности плотных контактов между клетками эпителия дистального канальца указывают на то, что в данном отделе нефрона мы имеем дело с относительно **плотным эпителием**. В связующем отделе впервые появляются так называемые **переключательные, или вставочные, клетки** (intercalated cells), которые поодиночке разбросаны между многочисленными **главными клетками** (principal cells)

(см. рис. 95.6, и 92.1,1). Вставочные клетки находятся в корковом веществе почки и начальном отделе медуллярной собирательной трубочки. Они могут находиться в двух функциональных состояниях (см. рис. 98.1): их люминальная мембрана, обладающая большой поверхностью и снабженная микроворсинками, может быть либо выпячена в просвет канальца **(функциональный тип А)**, либо сокращена до небольшой поверхности **(функциональный тип Б)**. Тип А секретирует ионы H^+ в просвет канальца, тогда как тип Б секретирует HCO_3^-. «Переключение» из А в Б подразумевает в том числе «обратное» встраивание транспортных протеинов для H^+ и HCO_3^-. Это показывает, что регуляция транспортных свойств дистального канальца может включать в себя даже морфологическую перестройку клеток эпителия.

Моча, которая попадает в дистальный извитой каналец, гипотонична по отношению к плазме крови (см. рис. 95.2). В присутствии антидиуретического гормона (АДГ) эпителий проницаем для воды, поэтому вода реабсорбируется до тех пор, пока моча не станет изотонична интерстициальной жидкости. Поскольку концентрация Na^+ и Cl^- (в результате их реабсорбции в предыдущих отделах нефрона) сильно снижена, то бóльшая часть осмоляльности в просвете канальца в этом отделе нефрона обеспечивается мочевиной (рис. 94.9 и 95.3). Подобное справедливо для связующего отдела, а также для корковой и начальных отделов медуллярной собирательной трубочки.

В **дистальном извитом канальце** (ДИТ) **NaCl** входит в клетку через апикальную мембрану посредством локализованного на люминальной мембране переносчика Na^+ и Cl^- (симпорт), при этом Na^+/K^+-АТФаза на базолатеральной мембране активно выводит ионы Na^+ из клетки, поддерживая электрохимический градиент, обеспечивающий вход Na^+ через люминальную мембрану (см. рис. 94.3, 5). Работа этого электронейтрального Na^+/Cl-переносчика стимулируется альдостероном и тормозится диуретиком тиацидом. Поэтому он был назван **TSC** (thiazid-sensitive co-transporter). Ион Cl^- выходит из клетки через Cl-каналы (тип CLC-Kb).

Генетически наследуемые дефекты белка-переносчика TSC приводят к **синдрому Гительмана**. При этом синдроме снижается реабсорбция Na^+, Cl^- и Mg^{2+} в дистальном извитом канальце, а реабсорбция Ca^{2+} увеличивается. Как и при синдроме Барттера сниженная реабсорбция в дистальном извитом канальце вызывает усиленную реабсорбцию Na^+ и Cl^- в собирательной трубочке (при этом K^+ и H^+ секретируются в просвет канальца), тем не менее ионы Na^+ и Cl^- вместе с Mg^{2+}, K^+ и H^+ усиленно выводятся из организма с мочой. Возникает гиповолюмия с вторично повышенной концентрацией альдостерона, а также гипокалиемический алкалоз и гипомагнезиемия.

В расположенном дистальнее сегменте **ДИТ**, в **связующем отделе**, а также во всей **собирательной трубочке** реабсорбция Na^+ осуществляется главными клетками. На их люминальной мембране расположены

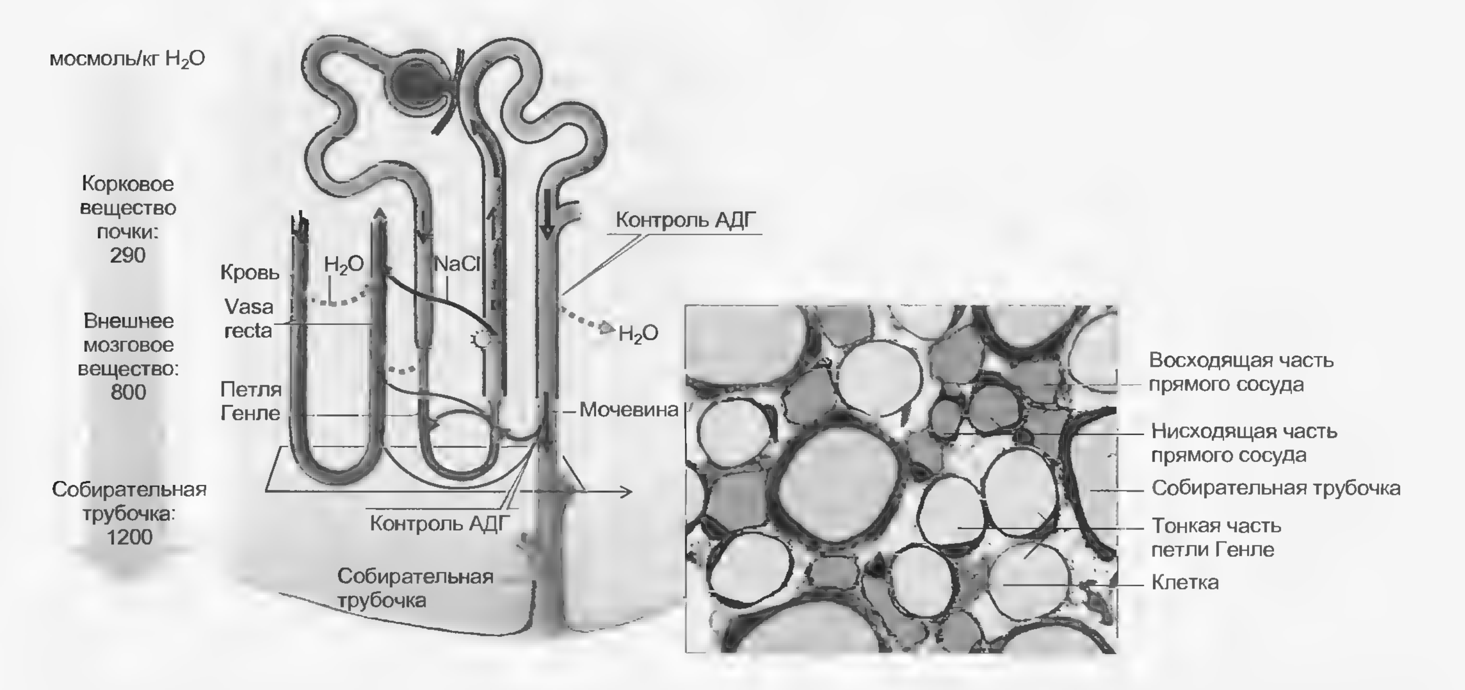


Рис. 94.9. Мозговое вещество почек пронизано пятью тесно соседствующими структурами, которые расположены параллельно друг другу в кортико-медуллярном направлении: нисходящие и восходящие части петли Генле, нисходящие и восходящие прямые сосуды (vasa recta), а также собирательная трубочка. Активный транспорт NaCl (см. рис. 94.8), течение мочи в противоположных направлениях (см. рис. 95.2) в петле Генле, а также рециркуляция мочевины в мозговом веществе почек обеспечивают кортико-медуллярный осмотический градиент (от 290 до 1200 мосмоль/кг H_2O) в интерстициальной жидкости, который представляет собой движущую силу для реабсорбции воды из нисходящей части петли Генле и из медуллярной собирательной трубочки. Поскольку в восходящем толстом сегменте петли Генле Na^+ активно реабсорбируется, а стенка этого отдела петли для воды непроницаема, то в петле Генле NaCl в просвете нефрона начинает все больше замещаться мочевиной (см. рис. 95.3). В результате в толстом восходящем сегменте петли Генле может быть реабсорбировано в процентном отношении больше NaCl, чем воды (фото: В. Криз)

Na^+-каналы, восприимчивые к амилориду и управляемые **альдостероном** (Epithelial Na^+-channel (**ENaC**)) (см. рис. 94.3, *б*). Поскольку плотные контакты собирательной трубочки сравнительно непроницаемы для катионов, то Na^+, проникая в клетку путем диффузии через каналы апикальной мембраны, деполяризует люминальную мембрану. Катион Na^+ покидает клетку благодаря действию Na^+/K^+-АТФазы и направляется в кровь. В результате реабсорбции Na^+ устанавливается **трансэпителиальный потенциал**, при котором жидкость в просвете канальца заряжена **отрицательно**. Такой трансэпителиальный потенциал и поддерживает **выход K^+ в просвет канальца** (а) и способствует **реабсорбции Cl^-** (б). Ион Cl^- реабсорбируется в этом отделе нефрона межклеточным путем. Перенос ионов Na^+ через люминальную мембрану главных клеток позднего отдела дистального канальца, соединительного отрезка и собирательной трубочки является электрогенным и поэтому зависимым от мембранного потенциала. Для реабсорбции ионов Na^+ на этих участках нефрона не нужен химический градиент Na^+, и в просвете собирательной трубочки концентрация ионов Na^+ может снижаться даже до значений, лежащих ниже клеточных (10—30 ммоль/л). Таким образом, в моче могут устанавливаться крайне низкие концентрации ионов Na^+, а при недостатке Na^+ в организме: вплоть до нескольких миллимолей на 1 л.

Аутосомно-доминантная генетически наследуемая мутация β-субъединицы канала ENaC приводит к тому, что данный канал остается открытым длительное время даже при очень низких концентрациях альдостерона в крови. Следствием чего является усиленная реабсорбция ионов Na^+ и его нерегулируемое накопление в организме, что ведет к гиперволюмии и повышению артериального давления. Кроме того, из-за взаимосвязи процессов реабсорбции ионов Na^+ и секреции ионов K^+ в дистальных отделах нефрона и в собирательной трубочке K^+ усиленно выводится из организма с мочой, что ведет к гипокалиемии. Совокупность этих симптомов, обусловленных дефектом канала ENaC, называется **синдромом Лиддла**. Эти симптомы сходны с проявлениями, возникающими при высокой секреции альдостерона. Однако при синдроме Лиддла концентрация последнего в крови крайне низка, поэтому данный синдром называют также псевдоальдостеронизмом. Это заболевание лечится ингибиторами ENaC (амилорид, триамтерен; см. диуретики).

Выделение Na^+ стимулируют предсердный натрийуретический пептид (АНП (ANF, ANP)), влияющий на медуллярный отдел собирательной трубочки и синтезируемый в почке простагландин E2, который тормозит реабсорбцию Na^+ в толстом отделе петли Генле и в собирательной трубочке, а также, по всей вероятности, синтезируемый в надпочечниках оубаин, ингибитор Na^+/K^+-АТФазы.

Регуляция реабсорбции **воды** в дистальном извитом канальце и прежде всего в собирательной трубочке осуществляется независимо от реабсорбции Na^+. Если реабсорбция воды должна быть увеличена вследствие ее недостатка в организме, то под влиянием **антидиуретического гормона** в мембрану клеток эпителия встраиваются водные каналы (aquaporin 2 (**AQP2**)). Вставочными клетками (тип А), расположенными в связующем отделе и в начальной части собирательной трубочки, кроме того, **секретируются ионы H^+** в просвет трубки, что играет важную роль в выведении кислот.

Резюме

1. Канальцы и собирательная трубочка выстланы клетками эпителия, в мембраны которых и со стороны просвета канальца (апикальная или люминальная мембрана), и со стороны интерстициального пространства, и капилляров (базолатеральная мембрана) асимметрично встроены белковые структуры (насосы, переносчики и ионные каналы), обеспечивающие перенос веществ через мембраны путем первично-активного и вторично активного транспорта, облегченной и простой диффузии.

2. Это делает возможным направленный трансмембранный транспорт. В базолатеральной мембране Na^+/K^+-АТФаза, потребляя АТФ, снижает внутриклеточную концентрацию ионов Na^+ и повышает внутриклеточную концентрацию ионов K^+ (первично активный транспорт), ионы K^+ затем диффундируют из клетки, что приводит к поляризации мембраны.

3. Благодаря Na^+/K^+-АТФазе возникает высокий электрохимический градиент Na^+, который обеспечивает движущей силой вторично активный транспорт других веществ. Поскольку ионы Na^+ стремятся в клетку из просвета канальцев, то специальные белки-переносчики, одновременно связываясь с Na^+ и другими веществами, могут переносить эти вещества вместе с Na^+ в клетку (симпорт) или из клетки (антипорт) против электрохимического градиента этих веществ.

4. Благодаря Na^+/K^+-АТФазе, создающей электрохимический градиент ионов Na^+, осуществляется и пассивная диффузия Na^+ в клетку (через Na^+-каналы в мембране клеток собирательной трубочки).

5. В силу осмотических причин реабсорбция веществ влечет за собой реабсорбцию воды через межклеточные плотные контакты, а вместе с водой переносятся и растворенные в ней вещества.

6. В результате реабсорбции воды для многочисленных веществ вновь возникают химические (и частично электрические) трансэпителиальные движущие силы, поэтому эти вещества могут быть реабсорбированы пассивно.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о механизмах первой стадии проксимальной реабсорбции.

2. Опишите механизмы второй стадии проксимальной реабсорбции.

3. Какие движущие силы определяют пассивную реабсорбцию?

4. Расскажите о стенке капилляра как о последнем барьере реабсорбции.

5. Расскажите о процессах реабсорбции в петле Генле.

6. Какие транспортные процессы происходят в дистальном извитом канальце, связующем отделе и в собирательной трубочке?



ГЛАВА 95 КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ МОЧИ И ДИУРЕЗ

В зависимости от количества воды, поступающего в организм, почки могут или выделять небольшое количество концентрированной мочи (0,3 % клубочкового фильтрата; скорость образования мочи — 0,35 мл/мин; антидиурез; осмоляльность мочи около 1300 мосмоль/кг H_2O) или большое количество гипотоничной мочи (20 % клубочкового фильтрата; скорость образования мочи — 25 мл/мин; водный диурез; 50 мосмоль/кг H_2O). Для концентрирования мочи необходимы:

кортико-медуллярный осмотический градиент, который устанавливается в результате реабсорбции NaCl в толстой восходящей части петли Генле и поддерживается противоточно-множительной системой мозгового вещества почек;

противоточный обмен в прямых сосудах (vasa recta);

рециркуляция мочевины: медуллярная собирательная трубочка (проницаема для мочевины) → → тонкая нисходящая часть петли Генле (проницаема для мочевины) → толстый восходящий отдел петли Генле (не проницаем для мочевины) → → дистальный извитой каналец (не проницаем для мочевины) → медуллярная собирательная трубочка (проницаема для мочевины);

проницаемость собирательной трубочки для воды (вызванная антидиуретическим гормоном).

Без антидиуретического гормона (АДГ) дистальный извитой каналец и собирательная трубочка не проницаемы для воды, поэтому гипотоничная моча, выходящая из толстого восходящего отдела петли Генле, за счет реабсорбции NaCl в последующих отделах нефрона становится еще более гипотоничной: водный диурез. Осмотический диурез вызывается нереабсорбируемыми профильтровавшимися веществами, тогда как диуретики тормозят реабсорбцию Na^+ в различных отделах нефрона.

Почка отвечает за **водный баланс организма**. При потреблении воды в больших объемах выводится светлоокрашенная моча (максимальная скорость образования мочи – 25 мл/мин (20 % GFR)) с низкой осмоляльностью (минимально около 50 мосмоль/кг H_2O).

При недостатке воды в организме осмоляльность мочи может возрастать до 1300 мосмоль/кг H_2O (выделение темноокрашенной мочи). Поскольку в сутки организм должен выделить до 600 мосмоль веществ, выводимых исключительно с мочой (в том числе мочевины), то для этого достаточно минимальной скорости образования мочи около 0,35 мл/мин или 0,5 л/сут, что соответствует 0,3 % клубочкового фильтрата.

95.1. ПОВОРОТНО-ПРОТИВОТОЧНАЯ СИСТЕМА

Почему не охлаждается птица, стоящая на льду? Потому что в ее ногах кровь в венах и тесно соседствующих с ними артериях течет в противоположных направлениях. Поэтому охлажденная венозная кровь на каждом уровне снова нагревается артериальной кро-

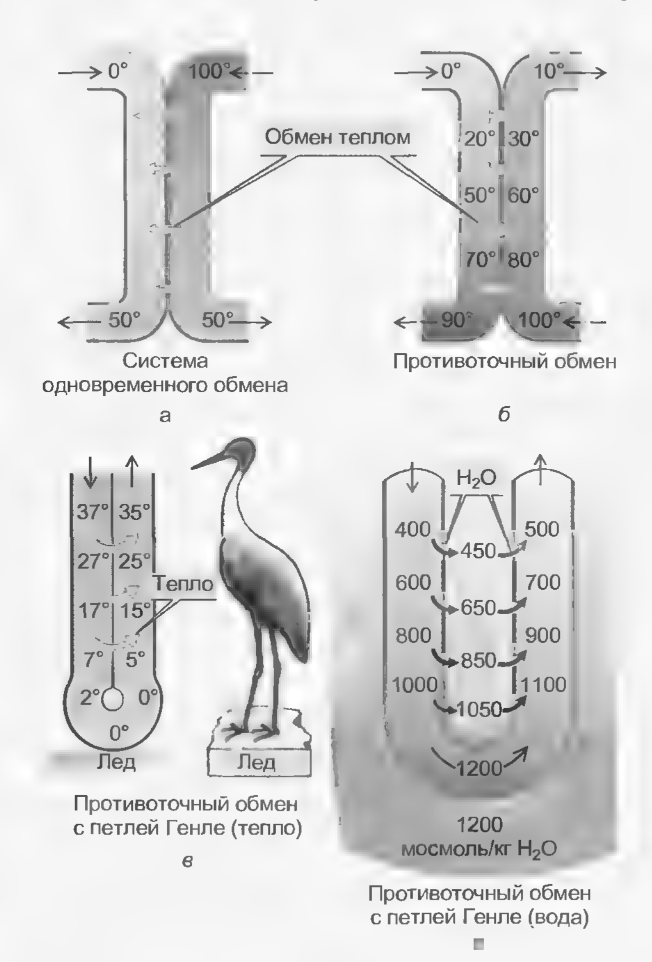


Рис. 95.1. Противоточные системы увеличивают эффективность процессов обмена (сравните обмен теплом в а и б). Артериовенозный обмен теплом в противотоке одной петли позволяет снизить температуру сегмента тела до значений, лежащих ниже уровня температуры тела, поэтому птицы могут стоять на льду (в), а температура тела при этом не снижается. В почке противоточные петли прямых сосудов снабжают мозговое вещество почек кровью, при этом кортико-медуллярный осмотический градиент остается постоянным (за счет противоточного обмена; (г) В петле Генле также имеет место своего рода противоточный обмен воды: противоточно-поворотная множительная система (см. рис. 95.2). В восходящей толстой части петли находится активная транспортная система, обеспечивающая реабсорбцию Na^+ и Cl^-, в результате чего устанавливается осмотический градиент между жидкостью в просвете петли и интерстициальной жидкостью

вью. Одновременно артериальная кровь постепенно охлаждается и на ступне ее температура составляет лишь несколько градусов. В этой **противоточной системе** возникает обмен теплом на каждом уровне: «тепловое короткое замыкание» между артерией и веной (рис. 95.1, *в*).

Мозговое вещество почек, где проходит длинная петля Генле юкстамедуллярных нефронов и прямые сосуды, также обладает поворотно-противоточной обменной системой, однако в направлении поворота петли происходит не охлаждение, а постепенное нарастание осмоляльности. Так, в коре почки осмоляльность составляет около 290 мосмоль/кг H_2O, а на кончике сосочка – 1300 мосмоль/кг H_2O. Этот вертикальный **кортико-медуллярный осмотический градиент** способствует выходу воды из артериальной крови, текущей в направлении сосочка, что приводит к увеличению концентрации веществ. Вода тут же принимается гиперосмальной кровью венозных сосудов, текущей в направлении от сосочка (см. рис. 94.9 и 95.1, *г*). Таким образом, бóльшая часть воды во внешнем мозговом веществе почки переходит в венозные сосуды и уносится ими в направлении коркового вещества почек, поэтому концентрация большинства растворенных веществ в просвете сосудов возрастает по мере приближения к сосочку. Такого рода противоточный обмен между кровеносными сосудами, снабжающими корковое и мозговое вещества почек, обеспечивает постоянство осмотического градиента, необходимое для концентрирования мочи. О том, как возникает этот градиент, и пойдет речь в следующем подразделе.

95.2. «ДВИГАТЕЛЬ» В ТОЛСТОМ ВОСХОДЯЩЕМ ОТДЕЛЕ ПЕТЛИ ГЕНЛЕ

В петле Генле моча также течет в противоположных направлениях: от коркового вещества почки к мозговому веществу и обратно (рис. 92.1). Происходящая по пути **активная реабсорбция ионов Na^+ и Cl^-** в толстом восходящем отделе петли при участии Na^+/K^+-АТФазы (см. рис. 94.8, *4*) является «двигателем» механизма кон-

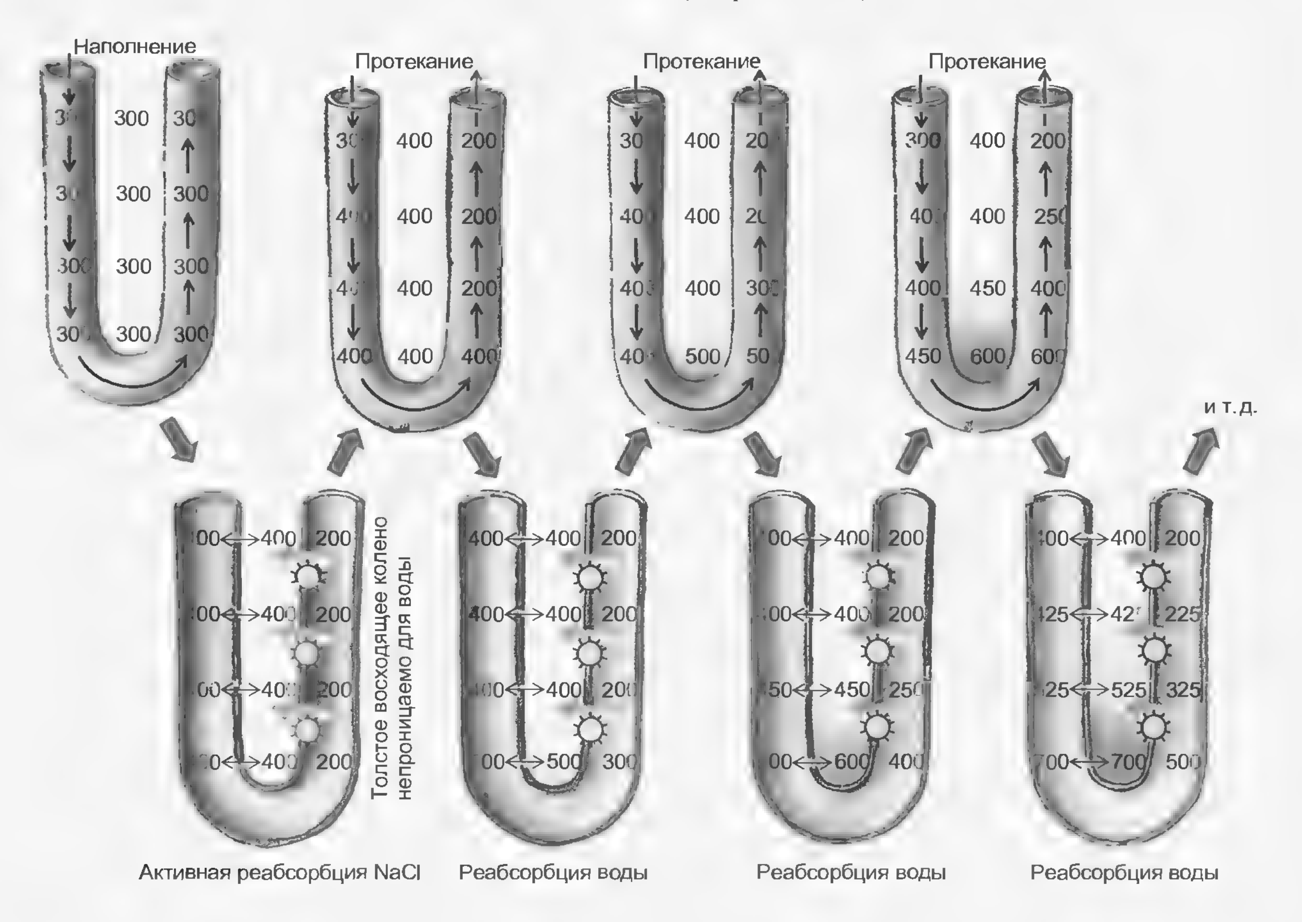


Рис. 95.2. Схема противоточного умножения в петле Генле. В петле Генле моча течет от коры почек в мозговое вещество и параллельно в обратном направлении. Из восходящей (толстой) части (на рисунке справа) активно реабсорбируется NaCl (рис. 94.8), за которым не может следовать вода (водонепроницаемый эпителий). Поэтому активная реабсорбция NaCl (нижний ряд) снижает осмоляльность мочи в просвете этого отдела нефрона и одновременно повышает осмоляльность интерстициальной жидкости; при этом на каждом уровне восходящего отдела устанавливается максимальный осмотический градиент (200 мосмоль/кг H_2O). Каждая точка нисходящего отдела петли, напротив, находится в осмотическом равновесии с интерстициумом (вертикальные черные стрелки). Постоянный ток жидкости в петле Генле (верхний ряд), который с целью упрощения здесь изображен как разделенный во времени процесс, в результате приводит к тому, что интерстициум в кортико-медуллярном направлении становится все более гиперосмоляльным, что является решающим условием для концентрирования мочи. Связанная с этим реабсорбция воды происходит, однако, лишь в медуллярной собирательной трубочке (в присутствии АДГ), которая при прохождении в кортико-медуллярном направлении оказывается окруженной мозговым веществом со все возрастающей гиперосмоляльностью (см. также рис. 94.9)

центрирования, поскольку в результате реабсорбции устанавливаются осмотические градиенты, способствующие выходу воды из просвета нисходящего отдела петли Генле. Вся восходящая часть петли Генле **непроницаема для воды**, поэтому вода не может покидать этот отдел вслед за реабсорбируемым Na^+: вода отделяется от солей. Поэтому после реабсорбции ионов Na^+ и Cl^- уменьшается осмоляльность мочи в просвете этого отдела нефрона и увеличивается осмоляльность интерстициума. Вследствие чего из тонкого нисходящего отдела петли Генле, который, благодаря водным каналам AQP1, хорошо проницаем для воды (в отличие от восходящего отдела) и мало проницаем для NaCl и мочевины, вода выходит в интерстициум (см. рис. 94.9). Этот эффект умножается за счет того, что по ходу нисходящего отдела петли Генле осмоляльность интерстициальной жидкости возрастает, а по ходу восходящего отдела снижается, поэтому из мочи, текущей по нисходящему отделу петли Генле, реабсорбируется все больше и больше воды, а из мочи восходящего отдела петли Генле может реабсорбироваться все больше и больше NaCl. Эта **комбинация противотока** и эффекта одиночного насоса называется противоточным умножением (рис. 95.2).

Тонкий восходящий отдел петли Генле (который имеется лишь у юкстамедуллярных нефронов) также практически непроницаем для воды. В нем не происходит активной реабсорбции NaCl, но все же этот отрезок нефрона хорошо проницаем для NaCl (пассивная межклеточная диффузия). В связи с удалением воды по ходу нисходящего отдела петли Генле концентрация NaCl на повороте петли очень высока, поэтому в восходящем тонком отделе петли может происходить **пассивный выход NaCl** из просвета нефрона. Как мы скоро увидим, **мочевина** хотя и переходит из интерстициального пространства в просвет тонкого нисходящего отдела петли, однако ее накопление не может компенсировать выведения NaCl, поэтому моча юкстамедуллярного нефрона на этом отрезке петли частично разбавляется в результате пассивного выхода NaCl из просвета тонкого восходящего отдела петли Генле. Итак, на данном этапе уже производится подготовительная работа для «активного разбавления» в толстой восходящей части петли Генле.

95.3. РЕЦИРКУЛЯЦИЯ МОЧЕВИНЫ ЭКОНОМИТ СОЛЬ

До конца проксимального канальца реабсорбируется (пассивно) около половины профильтровавшейся мочевины, так как этот отдел нефрона проницаем для мочевины (рис. 95.3). Поскольку петля Генле погружается в богатый мочевиной интерстициум мозгового ве-

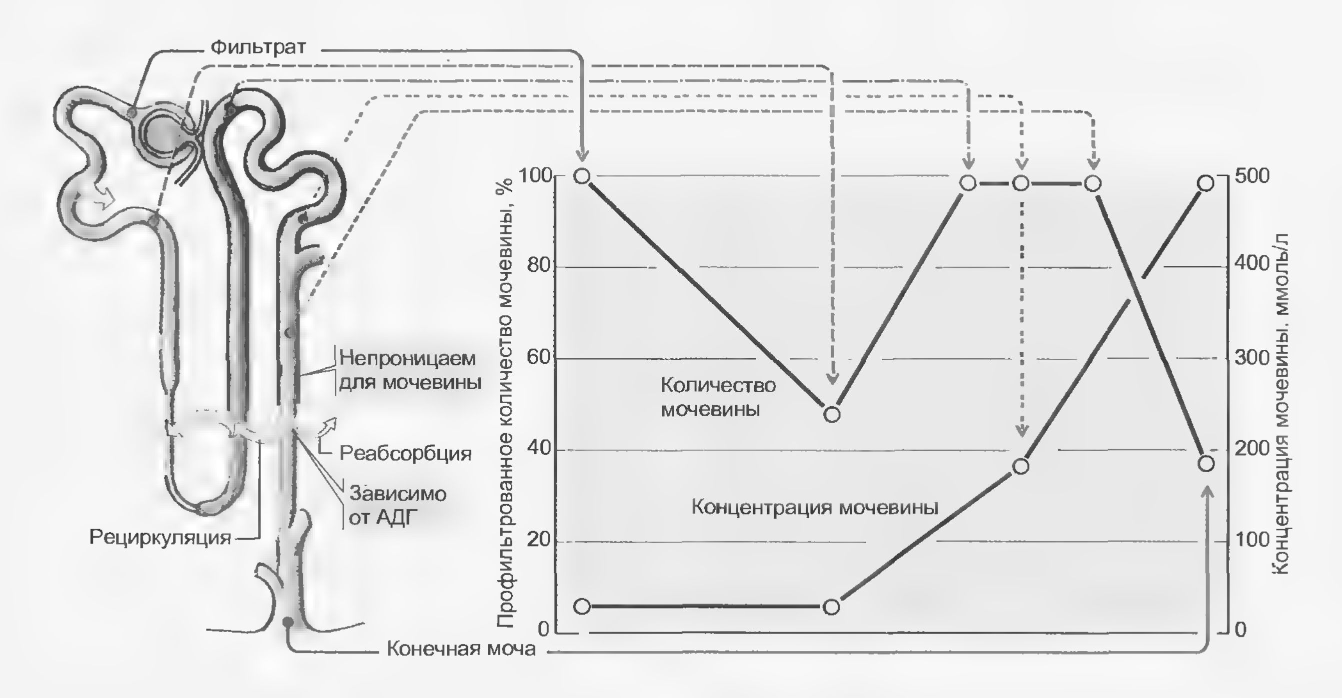


Рис. 95.3. Мочевина является конечным продуктом обмена веществ. Проксимальный каналец, нисходящая часть петли Генле и нижний отдел собирательной трубочки проницаемы для мочевины, что приводит к ее частичной реабсорбции путем пассивной диффузии по градиенту концентрации. Этим она отличается от креатинина. Прежде чем мочевина покинет почку, ее осмотическая активность используется для процесса концентрирования и для экономии натрия (см. рис. 94.9), так как некоторые отделы нефрона непроницаемы для мочевины. С начала толстой восходящей части петли Генле, в дистальном канальце и до начала нижней собирательной трубочки мочевина не может покинуть просвет нефрона, поэтому концентрация мочевины в просвете нефрона возрастает за счет оттока воды в дистальном извитом канальце и собирательной трубочке. Лишь во внутреннем медуллярном сегменте собирательной трубочки, особенно в присутствии АДГ мочевина переходит в интерстициум, где она в значительной мере определяет высокую осмоляльность. Затем мочевина большей частью вновь переходит в нисходящий и восходящий тонкие сегменты петли Генле (медулло-медуллярная рециркуляция) и частично реабсорбируется в прямых сосудах. (Показанная на рисунке экскретируемая фракция мочевины величиной 40 % соответствует объемной скорости мочи около 2 мл/мин; высокая скорость мочи позволяет повысить это значение, а низкая — снизить.)

щества почек (см. далее), мочевина транспортируется из интерстициума в просвет нисходящей тонкой части петли, в стенке которой имеется переносчик мочевины Urea Transporter, Typ 2 (**UT2**)). В тонкий восходящий отдел петли Генле мочевина идет пассивно (диффузия) по градиенту концентрации. Концентрация мочевины в интерстициальной жидкости превышает ее концентрацию в просвете тонкого восходящего отдела петли Генле. Другие участки нефрона (толстая восходящая часть петли Генле, дистальный каналец, а также корковая и внешняя медуллярная собирательная трубочка) непроницаемы для мочевины, поэтому ее концентрация в просвете нефрона возрастает вследствие реабсорбции воды в этих отделах (см. рис. 94.6). В данных отделах нефрона мочевина даже замещает NaCl — важнейший компонент осмоляльности мочи. Лишь стенки нижних отделов собирательной трубочки вновь (в особенности в присутствии АДГ) проницаемы для мочевины (тип переносчика **UT1**), которая переносится из просвета собирательной трубочки по направлению ее химического градиента в интерстициум внутреннего мозгового вещества (см. рис. 94.9). В конечном итоге происходит **циркуляция** мочевины между тонким нисходящим и восходящим отделами петли Генле и отделом собирательной трубочки, лежащей глубоко в мозговом веществе почки. Из медуллярного отдела собирательной трубочки вследствие ее высокой проницаемости для мочевины, в особенности в присутствии антидиуретического гормона, мочевина по градиенту концентрации пассивно выходит в мозговое вещество почки. Ее концентрация в интерстициальной жидкости превышает ее концентрацию в нисходящем тонком и восходящем отделах петли Генле, которые проницаемы для мочевины. Следующие отделы нефрона — толстая часть петли Генле, дистальный каналец и бóльшая часть собирательной трубочки не проницаемы для мочевины и она не может покинуть эти отделы нефрона. В тех отделах нефрона, где в отличие от толстой восходящей части петли Генле нет активной реабсорбции NaCl (в нисходящих и восходящих тонких сегментах петли Генле), мочевина принимает участие в процессе концентрирования мочи до тех пор, пока она в конце концов не покинет организм как вещество, выводимое исключительно с мочой (см. рис. 95.3).

Поскольку концентрация мочевины в интерстициуме мозгового вещества почки вблизи сосочка велика, она значительно влияет на общую осмоляльность, и поэтому концентрация NaCl в инерстициальной жидкости может поддерживаться на более низком уровне. Как упоминалось выше, это способствует пассивной межклеточной реабсорбции NaCl из тонкой восходящей части петли Генле.

Экскретируемая фракция мочевины зависит от диуреза и составляет в антидиурезе ($\dot{V}_u$ = 0,2 – 0,4 мл/мин) около 0,2 – 0,4; а при диурезе ($\dot{V}_u$ = 5 – 12 мл/мин) около 0,6 – 0,7. При чрезмерном потреблении белков мочевина образуется в большем количестве и выделение мочевины увеличивает концентрирующую мощность почек.

95.4. КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ МОЧИ ПРОИСХОДИТ В СОБИРАТЕЛЬНОЙ ТРУБОЧКЕ

Моча, разбавленная на последнем отрезке петли Генле, в дистальном извитом канальце становится снова изотоничной плазме крови (под воздействием АДГ, см. далее). В конце концов моча попадает в собирательную трубочку, в которой она течет от коркового вещества почки в направлении сосочка. От концентрации **АДГ** в плазме крови зависит, что же происходит с водой на этом пути. Если концентрация АДГ, как при недостатке воды в организме, **водные каналы (AQP2)** встраиваются в мембрану клеток эпителия собирательной трубочки, что обеспечивает выход воды из просвета собирательной трубочки по осмотическому градиенту в интерстициальную жидкость и поступление ее в кровь. Таким образом, по мере прохождения по собирательной трубочке моча становится все более гипертоничной и достигает почечной лоханки в сильно концентрированном состоянии (максимально около 1300 мосмоль/кг H_2O). При таких условиях вода сохраняется в организме. О том, как моча разбавляется (водный диурез), речь пойдет в следующем разделе.

95.5. ДИУРЕЗ И ДИУРЕТИКИ

Скорость образования мочи составляет в среднем 1,35 л/сут у мужчин и 1,15 л/сут у женщин, при этом наблюдается разброс индивидуальных значений в диапазоне от 0,5 до 2,0 л/сут. Если наблюдаемая скорость образования мочи соответствует значениям около нижней границы разброса (высококонцентрированная моча), то такое состояние называется **антидиурезом**, а при значениях около верхней границы разброса — **диурезом**. При количествах мочи больше 2,0 л/сут говорят о полиурии, при количествах меньше 0,5 или 1,0 л/сут — об олигоурии и соответственно анурии. Кроме того, существует выраженная суточная периодичность, в ходе которой количество мочи рано утром на 40 % ниже индивидуального среднесуточного значения, а в полдень — на 40 % выше.

Водный диурез. При переизбытке воды в организме прекращается выделение АДГ в кровь, и собирательная трубочка, как и дистальный извитой каналец, становятся непроницаемыми для воды, а проницаемость для мочевины уменьшается. В результате моча остается такой же гипотоничной, как и при переходе из петли Генле в дистальный каналец, а в дистальном канальце и собирательной трубочке она становится еще более гипотоничной за счет активной реабсорбции NaCl (минимально около 50 мосмоль/кг H_2O). Подобное **разбавление мочи** обеспечивает выведение большого количества воды без одновременной потери NaCl и других веществ. При водном диурезе говорят о **выведении свободной воды**. Под этим подразумевается количество воды, которое может быть удалено из мочи до тех

пор, пока ее осмоляльность не сравняется с осмоляльностью плазмы крови (P_{osm} = осмоляльность плазмы крови = 290 мосмоль/кг H_2O). Относительная доля свободной воды в объеме мочи вычисляется из выражения: $1 - U_{osm}/P_{osm}$, где U_{osm} – осмоляльность мочи. Если последняя составляет, например, 145 мосмоль/кг H_2O, то доля свободной воды составляет 0,5 или 50 %.

Патологический водный диурез (приобретенный или наследуемый) возникает в форме **Diabetes insipidus** в том случае, если АДГ не поступает в кровь даже при недостатке воды в организме (центральная форма) или почка теряет чувствительность к АДГ (нефрогенная форма). У таких пациентов в сутки выводится до 20 л мочи, в которой свободная вода составляет 80 %.

Осмотический диурез. Иная форма диуреза часто наблюдается у пациентов с **Diabetes mellitus** (сахарный диабет), при котором концентрация глюкозы в плазме крови (P_{glc}) в несколько раз превышает норму. Это неизбежно приводит к увеличению количества глюкозы в фильтрате (GFR · P_{glc}), поэтому реабсорбционная мощность транспортной системы апикальной мембраны клеток проксимального канальца оказывается превышенной и глюкоза появляется в моче (см. рис. 96.1). Благодаря осмотическому механизму нереабсорбированная глюкоза удерживает часть воды в просвете проксимального канальца, и большее количество воды поступает в следующие отделы нефрона, следствием чего является осмотический диурез. Для других веществ осмотический диурез может возникнуть и из-за физиологических причин, например, когда при пребывании на высоте усиленно выводится бикарбонат. Наконец, осмотический диурез может быть вызван терапевтически в результате внутривенного введения нереабсорбируемого в канальцах маннит(ол)а.

Гипертензивный диурез. Как уже упоминалось выше, повышенное кровяное давление вызывает усиленное выведение воды и соли (см. рис. 92.3). Возникновение гипертензивного диуреза, по всей видимости, можно объяснить тем, что юкстамедуллярные нефроны в меньшей мере подвержены ауторегуляции, поэтому повышенное давление ведет к усилению кровотока в мозговом веществе почек, что способствует нарушению медуллярного осмотического градиента, существование которого является необходимым условием для концентрирования мочи. (Возможно, гипертензивный диурез играет важную роль при долговременной регуляции кровяного давления.)

Диуретики. Терапевтически диурез вызывается диуретически действующими медикаментами. Цель терапии заключается в уменьшении объема внеклеточной жидкости. Гипертония и связанные с ней отеки – главные показания к приему диуретиков. В первую очередь диуретики **затормаживают реабсорбцию Na^+ в нефроне**, угнетая механизмы вторичного активного транспорта Na^+ в клетку с участием белков-переносчиков, расположенных на апикальной мембране (отсюда и название *салуретики*; рис. 95.4), поскольку активная реабсорбция иона Na^+ является ключевым механизмом для реабсорбции многих веществ и воды, поэтому количество ионов Na^+ в организме определяет объемы внеклеточной жидкости.

В проксимальном канальце действуют **ингибиторы карбоангидразы** (например, ацетазоламид). Без помощи этого фермента белку-переносчику, расположенному на апикальной мембране клеток в проксимальном канальце и осуществляющему обмен ионов Na^+/H^+, не хватает ионов H^+, поэтому снижается реабсорбция иона Na^+. Обеспечиваемый таким образом диурез не очень выражен, поскольку в дистальных отрезках нефрона увеличивается скорость течения мочи и потому усиленно реабсорбируется NaCl. Кроме того, за счет ингибиторов карбоангидразы одновременно снижается реабсорбция бикарбоната в проксимальном канальце, поэтому данные медикаменты применяются в качестве диуретиков, лишь когда необходимо лечение алкалоза с одновременной бикарбонатурией. Напротив, фуросемид, буметанид, пиретанид и другие **диуретики**, действующие в петле Генле, тормозят реабсорбцию NaCl в толстом восходящем отделе петли Генле. (При максимальных дозах они в состоянии вызвать диурез, который составляет $^1/_4$ GFR.) И в данном случае часть эффекта компенсирует-

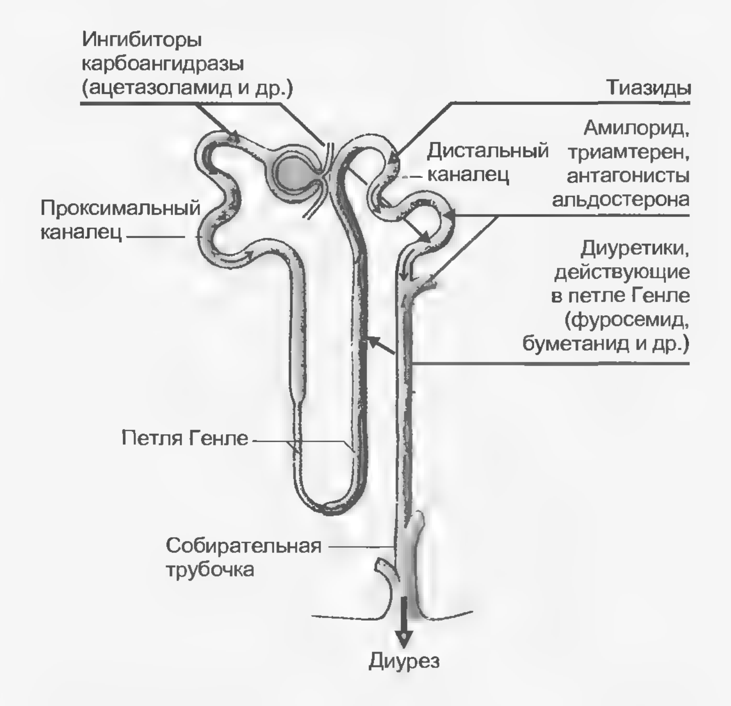


Рис. 95.4. Место действия диуретиков в нефроне. Диуретики применяются в большинстве случаев для уменьшения объема внеклеточной жидкости. Они действуют, прежде всего затормаживая процессы реабсорбции Na^+ в нефроне. Ингибиторы карбоангидразы уменьшают обмен ионов Na^+/H^+ в проксимальном канальце за счет снижения в клетке количества свободных ионов H^+. Особенно эффективны диуретики, действующие в петле Генле, которые ингибируют белок-переносчик, осуществляющий совместный транспорт Na^+, $2Cl^-$, K^+ (симпорт) через апикальную мембрану эпителиальных клеток в толстом восходящем отделе петли Генле (см. рис. 94.9). В дистальном извитом канальце действуют тиациды, тормозящие там совместный транспорт Na^+ и Cl^- (симпорт). Амилорид блокирует Na^+-каналы главных клеток собирательной трубочки, тогда как антагонисты альдостерона ингибируют внутриклеточные рецепторы альдостерона в клетках связующего отдела и в собирательной трубочке

ся в дистальных отделах нефрона, что связано с увеличенной секрецией ионов K^+ (и секрецией H^+); нежелательными побочными эффектами являются гипокалиемия и ацидоз. Поскольку эти диуретики секретируются в проксимальных отделах канальца, они подходят к месту действия высококонцентрированными, что верно и для двух следующих диуретиков. **Тиациды** (например, гидрохлоротиацид, метолазон) тормозят совмещенный перенос Na^+/Cl^- через апикальную мембрану (симпорт) в дистальном извитом канальце, тогда как терапевтические дозы амилорида или **триамтерена** блокируют Na^+-каналы главных клеток в связующем отделе и собирательной трубочке. **Антагонисты альдостерона** (например, спиронолактон) блокируют действие альдостерона, конкурируя с ним на цитоплазматических рецепторах альдостерона. Альдостерон повышает реабсорбцию ионов Na^+ и тем самым способствует задержке ионов Na^+ в организме. Поскольку амилорид, триамтерен и спиронолактон уменьшают реабсорбцию ионов Na^+, в результате которой устанавливается трансэпителиальный потенциал, обеспечивающий действующей силой процесс секреции K^+, то доля секреции K^+ и соответственно выведение K^+ из организма снижаются: *диуретики, сберегающие* K^+.

95.6. ПРИСПОСОБЛЯЕМОСТЬ ПРОЦЕССА ВЫДЕЛЕНИЯ КАЛИЯ

Регуляция содержания ионов K^+ в организме осуществляется почками. Экскретируемая фракция ионов K^+ составляет в среднем 5–15 %, однако она изменяется в пределах от 1–3 при недостатке калия до 150–200 % при сильной гиперкалиемии. Поскольку реабсорбируемая фракция в проксимальном извитом канальце и в петле Генле постоянна и составляет 85–90 %, изменение выделения ионов K^+ обеспечивается связующим отделом и собирательной трубочкой. На этих участках нефрона может происходить либо повышенная секреция K^+, движущая сила для которой возникает в результате реабсорбции Na^+ главными клетками, или K^+ может реабсорбироваться за счет первично-активного транспорта с помощью H^+/K^+-АТФазы, локализованной на апикальной мембране вставочных клеток.

Жизненно важно поддерживать концентрацию ионов K^+ в плазме крови в узких границах (обычно в пределах 4,1 ± 0,6 моль/г). Поскольку почка в основном отвечает за выделение ионов K^+ в широком диапазоне, она должна реагировать на изменения концентрации K^+ в крови (гипер- и гипокалиемия). Регуляция содержания ионов K^+ в организме прежде всего с помощью альдостерона будет подробно обсуждаться в следующих разделах. Здесь же будет кратко рассмотрен транспорт ионов K^+ в разных отделах нефрона (рис. 95.5).

Экскретируемая фракция ионов K^+ составляет в среднем 5–15 %, однако при недостатке ионов K^+ экскретируемая фракция ионов K^+ может быть уменьшена до значений 1–3 %, при очень высоком потреблении или высвобождении ионов K^+ экскретируемая фракция может увеличиваться до 150–200 %. K^+ может полностью реабсорбироваться, а также полностью выводиться из организма с мочой. Эта приспособляемость реаб-

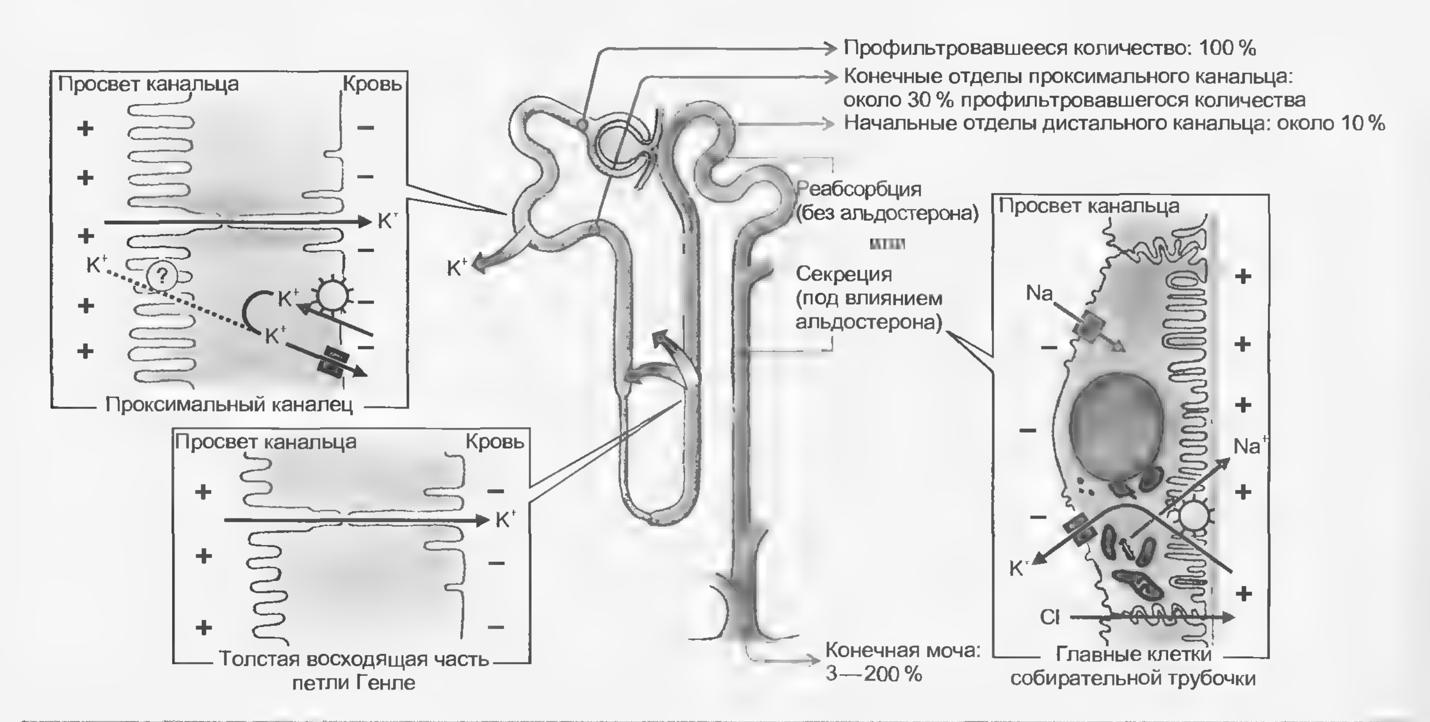


Рис. 95.5. Транспорт ионов K^+. В проксимальном канальце и в толстом сегменте восходящей части петли Генле реабсорбируется (постоянно) до 90 % профильтровавшегося количества ионов K^+. Реабсорбция K^+ осуществляется в этих отделах нефрона большей частью пассивно (межклеточно). Связующие отделы и собирательная трубочка имеют механизмы, обеспечивающие гомеостаз K^+. При повышении содержания ионов K^+ (и потому высоком выделении альдостерона в кровь) главные клетки связующего отдела и собирательной трубочки могут секретировать большие количества K^+, а при недостатке ионов K^+ (нет выделения альдостерона) вставочные клетки типа А этих отделов нефрона могут реабсорбировать K^+ (см. рис. 98.1)

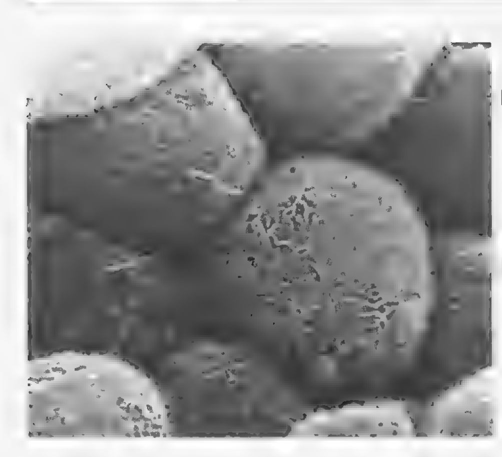


Рис. 95.6. Главные клетки и вставочные клетки образуют эпителий нижележащих отделов дистального нефрона (связующий отдел) и собирательной трубочки (электронная микрофотография, сделанная с помощью сканирующего микроскопа: В. Криз)

сорбции K^+ обеспечивается дистальным нефроном и собирательной трубочкой, поскольку, вне зависимости от потребностей K^+-баланса, **в проксимальном канальце и в петле Генле** вместе взятых реабсорбируется постоянно 85 – 90 % профильтровавшегося количества K^+. Это происходит большей частью за счет пассивного, **межклеточного транспорта**. (Ионы K^+, закачиваемые в клетку Na^+/K^+-АТФазой, которая расположена на базолатеральной мембране, снова покидают клетку через K^+-каналы, локализованные в базолатеральной мембране; см. рис. 95.5, слева.) Движущими силами межклеточной реабсорбции являются установившиеся в результате реабсорбции воды химические градиенты: положительный в просвете канальца трансэпителиальный потенциал – жидкость в просвете нефрона заряжена положительно по отношению к интерстицию (в дистальных отделах проксимального канальца и в толстом восходящем отделе петли Генле), а также перенос вместе с растворителем (solvent drag). Кроме того, в проксимальном канальце предполагается существование активной реабсорбции (см. рис. 95.5).

Деполяризация апикальной мембраны **главных клеток** эпителия связующего отдела и собирательной трубочки стимулирует секрецию ионов K^+ этими клетками. Поскольку деполяризация мембраны зависит от регулируемой альдостероном электрогенной реабсорбции ионов Na^+, то **секреция ионов K^+** тесно **связана с реабсорбцией Na^+** и **зависит от концентрации альдостерона** (см. рис. 95.5). Кроме того, сдвиг внутриклеточного значения pH в кислую сторону увеличивает проницаемость апикальной мембраны для ионов K^+ и, следовательно, секреция ионов K^+ увеличивается.

За **реабсорбцию K^+** при его недостатке отвечают, по всей видимости, **вставочные клетки** эпителия связующего отдела и собирательной трубочки (рис. 95.6), в апикальной мембране которых, как и у обкладочных клеток желудка, локализована H^+/K^+-АТФаза, которая реабсорбирует ионы K^+ и секретирует в просвет собирательной трубочки ионы H^+ (см. рис. 98.1, справа).

Резюме

1. Почки могут или выделять небольшое количество концентрированной мочи, или большое количество гипотоничной мочи в зависимости от количества воды, поступающего в организм. Для концентрирования мочи необходимы:

а) кортико-медуллярный осмотический градиент, который устанавливается в результате реабсорбции NaCl в толстой восходящей части петли Генле и поддерживается противоточно-множительной системой мозгового вещества почек;

б) противоточный обмен в прямых сосудах;

в) рециркуляция мочевины: медуллярная собирательная трубочка (проницаема для мочевины) → тонкая нисходящая часть петли Генле (проницаема для мочевины) → толстый восходящий отдел петли Генле (не проницаем для мочевины) → → дистальный извитой каналец (не проницаем для мочевины) → медуллярная собирательная трубочка (проницаема для мочевины);

г) проницаемость собирательной трубочки для воды (вызванная антидиуретическим гормоном).

2. Без влияния антидиуретического гормона дистальный извитой каналец и собирательная трубочка не проницаемы для воды, поэтому гипотоничная моча, выходящая из толстого восходящего отдела петли Генле, за счет реабсорбции NaCl в последующих отделах нефрона становится еще более гипотоничной: водный диурез.

3. Осмотический диурез вызывается нереабсорбируемыми профильтровавшимися веществами, тогда как диуретики тормозят реабсорбцию ионов Na^+ в различных отделах нефрона.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о поворотно-противоточной системе.
2. Какие механизмы обеспечивают транспорт веществ в толстом восходящем отделе петли Генле?
3. Почему рециркуляция мочевины экономит соль?
4. Расскажите о механизмах концентрирования мочи в собирательной трубочке.
5. Расскажите о механизме диуреза и диуретиках. Перечислите типы диуреза.
6. Расскажите о реабсорбции профильтровавшегося калия в проксимальном канальце и в толстом сегменте восходящей части петли Генле.



КАНАЛЬЦЕВЫЙ ТРАНСПОРТ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

В предыдущих главах транспорт веществ в нефроне рассматривался в первую очередь с точки зрения реабсорбции NaCl, воды и калия (см. также табл. 96.1). И лишь коротко речь шла о других электролитах и органических веществах, которые и будут рассмотрены в следующих главах.

96.1. НАСЫЩАЕМОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ПЕРЕНОСЧИКОВ: ГЛЮКОЗА И АМИНОКИСЛОТЫ

В проксимальном канальце практически полностью реабсорбируются глюкоза и аминокислоты. За это отвечают разнообразные белковые переносчики ионов Na^+ (симпорт, антипорт), расположенные в апикальной мембране клеток эпителия нефрона, которые работают по механизму вторично активного транспорта и обеспечивают поступление глюкозы и большинства аминокислот в клетки канальцев. Пассивный выход из клетки в интерстициальное пространство обеспечивается целым рядом переносчиков (унипорт), расположенных в базолатеральной мембране. Расположенные на апикальной мембране переносчики насыщаются, когда профильтровавшееся количество глюкозы, соответственно аминокислот, сильно возрастает (например, при повышении концентрации в плазме). Последствие такого насыщения — появление глюкозы в моче (глюкозурия, вызванная внешними по отношению к почке факторами; например, при Diabetes mellitus) и соответственно гипераминоацидурия. Повышенное выведение этих веществ может иметь также почечную природу, как в случае дефекта переносчика (специфическое) или за счет общего нарушения функции канальца (неспецифическое). Имеется целый рад переносчиков аминокислот. При дефекте одного из них гипераминоацидурия охватывает лишь одну определенную группу химически родственных аминокислот.

В почке **D-глюкоза** практически полностью реабсорбируется (рис. 96.1 и табл. 96.1). Местом реабсорбции является проксимальный каналец. В настоящее время описана молекулярная структура ответственных за это белков-переносчиков: в апикальной мембране проксимального извитого канальца работает механизм вторичного активного транспорта, белок-переносчик (sodium-glucose transporter, Тур2 (SGLT2)), который обладает низкой аффинностью: он одновременно переносит Na^+ и глюкозу (но не галактозу) в соотношении 1 : 1. С помощью данного переносчика к концу проксимального извитого канальца (у крысы) реабсорбируется около 95 % профильтровавшегося количества глюкозы. В сегменте S3 прямой части проксимального канальца обнаружен еще один белок-переносчик (SGLT1), расположенный на апекальной мембране, который обладает высокой аффинностью и на одну молекулу глюкозы

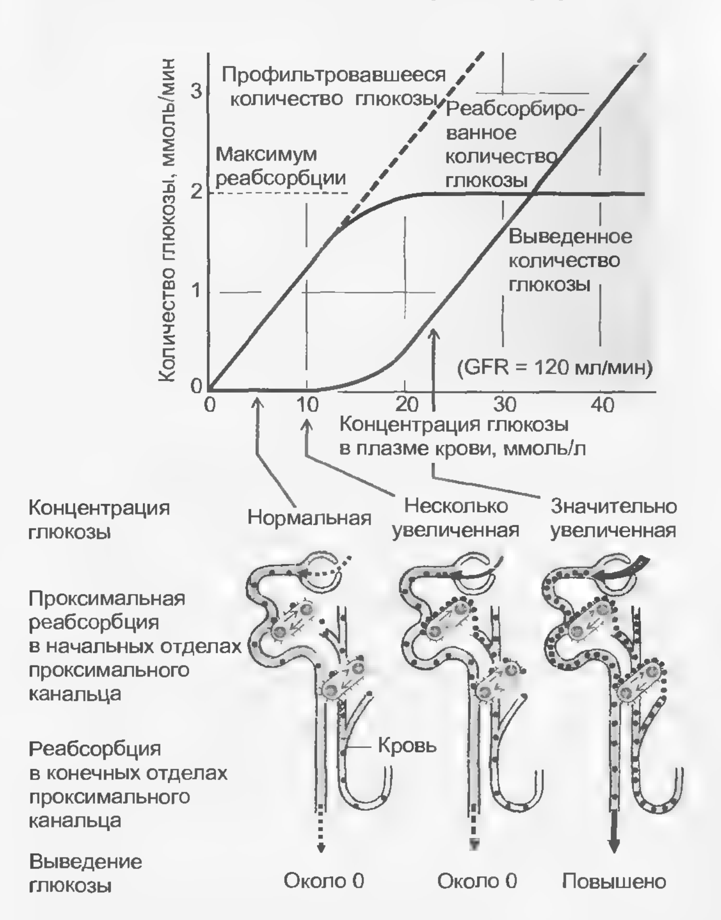


Рис. 96.1. Транспортный максимум (T_{max}) как мера насыщения белка-переносчика. При нормальной концентрации глюкозы в плазме (0,5 ммоль/л) моча практически не содержит глюкозы, т. е реабсорбированное количество глюкозы равно профильтровавшемуся (слева). Ситуация меняется, если концентрация глюкозы в плазме крови удваивается (середина). И наконец, при еще более высоких концентрациях глюкозы в крови (справа) кривые, отражающие профильтровавшееся и выводимое количества глюкозы, проходят параллельно. Расстояние между ними равно реабсорбируемому количеству глюкозы. При концентрациях глюкозы в плазме крови от 10 до 20 ммоль/л достигается максимум реабсорбции, T_{max}. (При изменениях GFR меняется и T_{max}.) Как показано схематически в нижней части рисунка, это определяется возрастающим насыщением переносчика глюкозы, обеспечивающим реабсорбцию в начальных отделах проксимального канальца. При умеренном увеличении концентрации глюкозы в плазме крови в процессе реабсорбции начинают принимать участие и другие части канальца, лежащие ниже. Это происходит до тех пор, пока их белки-переносчики не будут насыщены, и в результате глюкоза появляется в моче. Похожие кривые могут быть построены для аминокислот и фосфата. Причем последний будет усиленно выводиться уже при небольшом превышении нормального уровня концентрации в плазме («пороговое вещество»)

Таблица 96.1

Реабсорбируемая и экскретируемая фракция для различных веществ

Вещество	Концентрация в жидкости и плазме (*P*), ммоль/л	Реабсорбируемая фракция (FR)			Экскретируемая фракция (FE), % от профильтровавшегося количества	Воздействие
		в проксимальном канальце (отношение TF/*P*), %	в петле Генле (отношение TF/*P*), %	всего, %		
H_2O	–	65	10	93–99,5	0,5–7	АДГ (ADH): ↓
Na	153	65 (1,0)	25 (0,4)	95–99,5	0,5–5	Альдостерон: ↓ АДГ (ADH): ↓ АНП (ANP):
K^+	4,6	65 (1,0)	10–25	При определенных условиях секреция	2–150	Альдостерон: ↑
Ca^{2+}	Свободно: 1,6	60 (1,1)	30	95–99	1–5	ПТГ (PTH): ↓ Ацидоз:
Mg^{2+}	Свободно: 0,6	15 (2,5)	Около 70	80–95	5–20	*P* возрастает: ↑
Cl	112	55 (1,3)	Около 20	95–99,5	0,5–5	
HCO_3^-	24	93 (0,2)		98–99	1–2	Алкалоз ↑
Фосфат	2,2	65 (1,0)	15	80–97	3–20	*P* возрастает: ↑ ПТГ (PTH): ↑ Ca^{2+} снижается: ↑ Ацидоз:
Глюкоза	5	96 (0,1)	4	≈ 100	≈ 0	*P* сильно возрастает: ↑
Мочевина	[illegible]	50 (1,4)	Секреция	Около 60	Около 40	Диурез:
Креатинин	0,1	0 (2,9)	0	0	100	—

Примечание. P – концентрация в плазме крови; TF – концентрация в моче канальца; ↑ – увеличивает FE; ↓ – снижает FE.

переносит два иона Na^+ (симпорт). С помощью этого переносчика концентрация глюкозы в просвете канальца может быть снижена настолько, что в конечной моче обнаруживается лишь $^1/_{1000}$ профильтровавшегося количества глюкозы. Переход глюкозы, поступившей из просвета канальца в кровь околоканальцевых капилляров, является пассивным. Он обеспечивается (независимым от ионов) переносчиком (glucose transporter 2 (GLUT2)) и движим химическим градиентом глюкозы (так называемая «облегченная диффузия»). Белок-переносчик GLUT2 также может переносить **галактозу** и **фруктозу**, при этом галактоза переносится в клетку из просвета канальца в результате вторично активного транспорта с помощью SGLT1, а фруктоза – пассивно с помощью переносчика GLUT5.

Как уже было сказано, увеличение концентрации глюкозы в плазме крови приводит к усиленному ее выведению: **глюкозурии**. Как показано на рис. 96.1, глюкозурия начинается, когда концентрация глюкозы в плазме крови достигает примерно 10 ммоль/л (180 мг/дл). По всей видимости, с этого момента почка не способна реабсорбировать все количество профильтровавшейся глюкозы. При этом превышается так называемый (GFR-зависимый) **транспортный максимум** (T_{max}) для глюкозы. На уровне канальца это означает, что сначала насыщаются переносчики в начале проксимального канальца, а затем в его нижележащих отделах (см. рис. 96.1 и 96.2). (Это насыщение касается белка-переносчика, расположенного на апикальной мембране, который транспортирует глюкозу в клетку, в то время как переносчик GLUT2 на базолатеральной мембране с его константой Михаэлиса (K_m) примерно 30 ммоль/л едва ли может быть насыщен.) Так как причина этой глюкозурии не связана с патологией нефрона, то такое состояние называется **глюкозурией, вызванной внешними по отношению к почке факторами**.

Напротив, **почечная глюкозурия** (врожденная) наступает, когда переносчики глюкозы в проксимальном канальце обладают малой транспортной емкостью (J_{max}; тип А) или сниженной аффинностью к глюкозе (высокое значение K_m; тип Б). В обоих случаях речь идет об изолированном нарушении выведения глюкозы. Кроме того, к глюкозурии могут приводить общие нарушения функции канальца, например, когда активность Na^+/K^+-АТФазы снижена и градиент Na^+ (концентрация Na^+ в клетке снижена) слишком низок, чтобы обеспечить энергией механизмы вторично активного транспорта Na^+ и глюкозы (симпорт). В данном случае речь

идет о **синдроме Фанкони**, при котором, кроме того, наблюдается усиленное выделение бикарбоната, аминокислот, фосфата и других веществ, поскольку их реабсорбция также зависит от реабсорбции Na^+.

Аминокислоты реабсорбируются более чем на 98 % (отдельные аминокислоты, например, L-валин до > 99,8 %; рис. 96.2). Исключениями являются глицин (96 %), гистидин (94 %), а также таурин (около 90 %). Если выведение аминокислот почками повышается **(гипераминоацидурия)**, то это может быть обусловлено, как и в случае глюкозурии, **внешними** (не почечными) причинами (насыщение белков-переносчиков за счет повышенной концентрации аминокислот в плазме) или дефектом переносчика в проксимальном канальце: почечная **гипераминоацидурия** (например, цистинурия). В обоих случаях не все аминокислоты, а лишь определенные их группы подвергаются усиленному выведению из организма. Исходя из этого, был сделан вывод, что **для аминокислот существует множество белков-переносчиков**, которые обладают специфичностью к одной группе структурно-родственных L-аминокислот.

Так, в апекальной мембране клеток эпителия проксимального канальца (подобное свойственно также эпителию тонкого кишечника) имеются **белки-переносчики, обеспечивающие сопряженный перенос Na^+ и аминокислот (симпорт)**: а) для анионов аминокислот, таких как L-глютамат⁻ и L-аспартат⁻ (переносит $2Na^+$/анион аминокислот); б) для большинства нейтральных L-аминокислот ($1Na^+$/нейтральная аминокислота; высокая эффективность); в) для L-пролина; г) для β-аминокислот, таких как таурин, β-аланин и др. Благодаря им внутриклеточные концентрации аминокислот увеличиваются в несколько раз по сравнению с концентрациями в плазме крови: таурина, например, в 30 раз, а L-глутамата — в 50 раз. Поэтому выход аминокислот из клетки в интерстициальное пространство и далее — к капиллярам может осуществляться пассивно («облегченная диффузия» за счет различных переносчиков). Катионы аминокислот – L-аргинин⁺, L-лизин⁺ и L-орнитин⁺ могут проникать в клетку как пассивно (мембранный потенциал как движущая сила), так и переноситься (вторично активный транспорт) совместно с Na^+. Такой переносчик (D2H) связывает и переносит также цистин и другие нейтральные аминокислоты. Как, вопреки направленному против них потенциалу, катионные аминокислоты покидают клетку через базолатеральную мембрану, пока неясно. У саламандры, как пример подобного механизма, описан обмен лизина⁺ на Na^+.

Переносчики аминокислот **стереоспецифичны**, хотя есть и исключения (например, транспорт D-аспартата белком-переносчиком анионных аминокислот). Как белок-переносчик глюкозы принимает лишь D- (но не L-глюкозу), так и в случае аминокислот транспортируются лишь L- (но не D-) изомеры.

Поскольку сходные аминокислоты переносятся одним и тем же переносчиком, одна аминокислота (например, аргинин⁺) может тормозить реабсорбцию другой аминокислоты (в данном случае, лизина⁺). Так например, врожденная гипераргининемия ведет не только к усиленному выведению самого аргинина, но лизина и орнитина, хотя их концентрации в плазме крови нормальны или даже снижены.

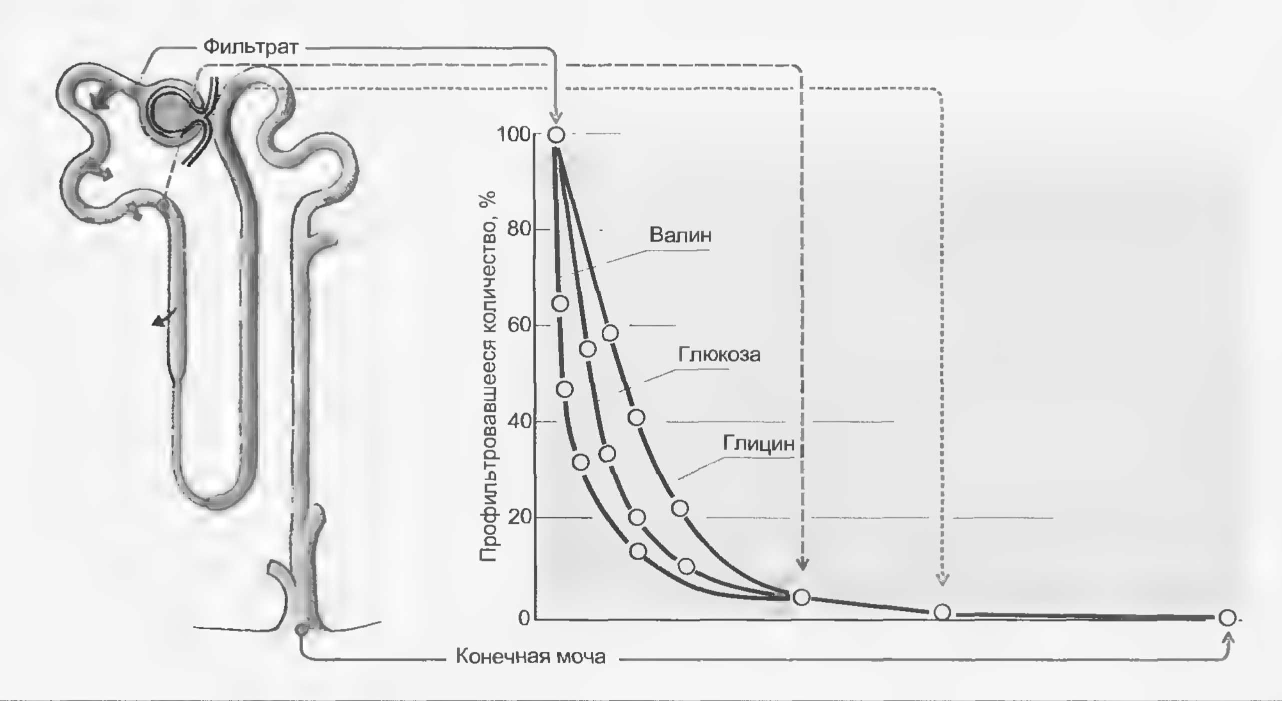


Рис. 96.2. Реабсорбция глюкозы и аминокислот. Реабсорбция глюкозы и аминокислот происходит большей частью в начальных отделах проксимального канальца; если увеличивается профильтровавшееся количество глюкозы, то по мере насыщения белков-переносчиков в начальных отделах проксимального канальца в процесс реабсорбции вовлекаются дистальные сегменты проксимального канальца, и ценные для организма глюкоза и аминокислоты практически полностью реабсорбируются (см. также рис. 96.1)

96.2. РЕАБСОРБЦИЯ РАСЩЕПЛЕННЫХ И НЕРАСЩЕПЛЕННЫХ ПЕПТИДОВ

Большие пептиды с дисульфидными мостиками, такие как инсулин, и такие белки, как альбумин, поступают в клетки проксимального канальца с помощью эндоцитоза и внутри клетки расщепляются в лизосомах до аминокислот. Для коротких пептидных цепочек существует еще одна форма реабсорбции. В щеточной каемке проксимального канальца одновременно с рядом ферментов (например, мальтаза, трехалаза) обнаруживается высокая активность аминопептидаз, эндопептидаз и γ-глутамилтрансфераз (γ-GT), которые действуют в просвете нефрона. Они способны настолько быстро расщеплять белки в просвете канальца, что при прохождении мочи через проксимальный каналец (около 12 с) остается еще достаточно времени для реабсорбции образующихся продуктов расщепления, т.е. аминокислот (рис. 96.3, *а*).

Некоторые ди- и трипептиды (например, карнозин) устойчивы по отношению к действию пептидаз просвета канальца. Для них в апикальной мембране клеток проксимального канальца имеется два **переносчика**, **обеспечивающих перенос пептида и ионов H^+ в клетку (симпорт)** PEPT1 (сегмент S1) и PEPT2 (сегмент S2). С помощью этих переносчиков дипептиды (и определенные антибиотики — цефалоспорины) могут в результате вторично активного транспорта переноситься через щеточную каемку в клетку по направлению градиента H^+ (рис. 96.3, *б*). Такие пептиды в большинстве случаев расщепляются до аминокислот внутриклеточно.

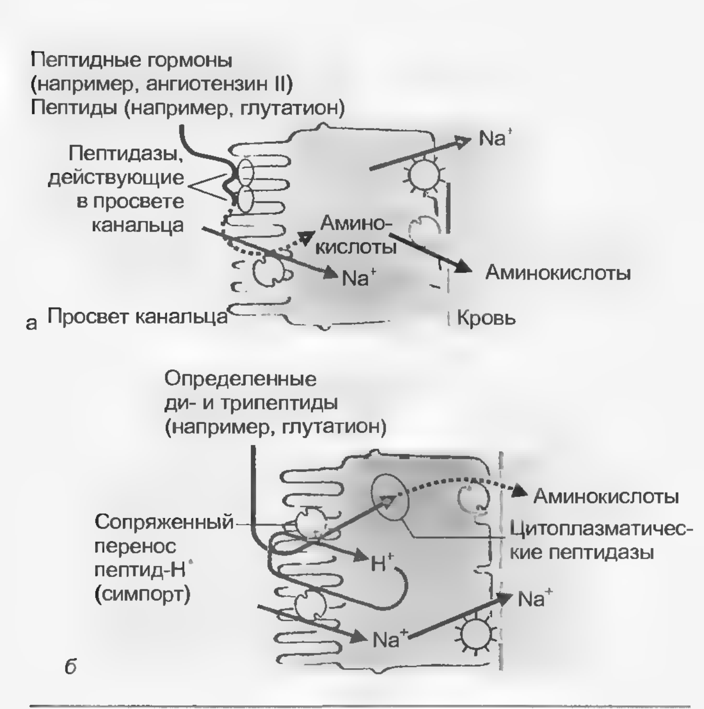


Рис. 96.3. Канальцевая реабсорбция пептидов. Белки, такие как лизоцим, β_2-микроглобулин и альбумин, а также пептиды, содержащие дисульфидные мостики (например, инсулин), реабсорбируются в проксимальном канальце посредством эндоцитоза, который запускается взаимодействием белка со специальными рецепторами, и гидролизуются в лизосомах. В то же время большинство коротких пептидных цепочек (например, глюкагон, ангиотензин II, релизинг-факторы и глутатион) настолько быстро гидролизуются пептидазами щеточной каемки, действующими в просвете канальца, что образующиеся при этом аминокислоты могут быть реабсорбированы, прежде чем они достигнут конца проксимального канальца (а). Определенные ди- и трипептиды (например, карнозин) более устойчивы к действию пептидаз. Поэтому в проксимальном канальце они транспортируются внутрь клетки белком-переносчиком, осуществляющим сопряженный перенос пептид-H^+ (симпорт), где и расщепляются (*б*)

96.3. БЕЛОК В МОЧЕ

Несмотря на непроницаемость клубочкового фильтра для макромолекул, несколько граммов альбумина, а также других небольших белков, все же ежедневно попадают в фильтрат. Эти белки реабсорбируются на 96 % в проксимальном канальце с помощью эндоцитоза, который запускается взаимодействием белка и специфического рецепторного комплекса щеточной каемки, и расщепляются в лизосомах. Протеинурия возникает в том случае, когда профильтровываются большие количества белков, вне зависимости от того, происходит это за счет высокой концентрации в плазме (избыточная протеинурия), или в связи с нарушением проницаемости фильтра (клубочковая протеинурия), или, когда в поврежденном канальце реабсорбция белков значительно понижена (канальцевая протеинурия); при известных условиях белок в моче может появляться в результате кровотечений или инфекций в мочевыводящих путях.

Для больших белков клубочковый фильтр непроницаем, особенно, если они заряжены отрицательно. Концентрация в фильтрате количественно важного белка плазмы крови **альбумина** составляет лишь 0,01 – 0,05 % от его концентрации в плазме крови (около 40 г/л). Несмотря на слабую проницаемость фильтра, профильтровавшееся количество альбумина при GFR 180 л/сут может достигать $(180 \times 40 \times 0{,}0001 = 0{,}0005)$ 0,75 – 4 г/сут. К нему могут быть добавлены другие белки плазмы, в особенности низкомолекулярные: лизоцим, обломки иммуноглобулинов, α_1- и β_2-микроглобулин и т.д. В моче обычно появляется лишь 35 мг альбумина в день. Это означает, что более чем 96 % профильтровавшегося альбумина реабсорбируется в проксимальном канальце (подобное справедливо и для других белков).

Механизм реабсорбции белков. В то время, как короткие пептидные цепочки гидролизуются уже в просвете канальца, пептиды, содержащие дисульфид (инсулин, β_2-микроглобулин) и такие белки, как альбумин, могут реабсорбироваться в проксимальном канальце за счет эндоцитоза, который запускается **взаимодействием белка со специфическим рецепторным комплексом** щеточной каемки. Этот процесс идет с потреблением АТФ. Белки связываются с рецепторами (комплекс мегалин-кубилин) щеточной каемки и транспортируются к основанию микроворсинок, где отшнуровываются эндоцитозные везикулы, превращающиеся внутри клетки в **эндосомы**. Последние сливаются с **лизосомами**, и **протеазы** лизосом расщепляют захваченные

белки. (Некоторые белки гидролизируются уже в эндосомах.) Появляющиеся при этом аминокислоты посредством переносчика везикулярной мембраны переносятся в цитоплазму. Мембрана везикулы, несущая рецепторы, снова встраивается в плазматическую мембрану, обращенную в просвет канальца (мембранный цикл). С помощью опосредованного мегалин-кубилином эндоцитоза реабсорбируются также некоторые связанные с белками **витамины**, например, ретинол (на ретинол-связывающем белке), кобаламин (на *транс*-кобаламине) и 25-ОН-холекальциферол (кальцидол; на белке, связывающем витамин D (DBP)). Так, 25-ОН-холекальциферол попадает в клетки и под действием 1α-гидроксилазы превращается в кальцитриол.

Если для цистина нарушается лизосомальный транспорт аминокислот, то эта труднорастворимая аминокислота накапливается внутри везикул и образует кристаллы, что в конце концов приводит к тяжелым поражениям клеток **(цистинозу)**. При почечной недостаточности повреждения клеток возникают и в других органах, поскольку β_2-микроглобулин (11800 Да) не может быть в достаточной мере профильтрован, захвачен посредством эндоцитоза и расщеплен почками, поэтому его концентрация в плазме крови возрастает в 50 раз по сравнению с нормой, что приводит к отложению β_2-микроглобулина в печени, кровеносных сосудах и других органах **(амилоидоз)**.

Протеинурия. При выделении белка с мочой, превышающем 200 мг/сут, говорят о протеинурии. Она может иметь несколько причин.

Внепочечная, или избыточная, протеинурия. Концентрация определенных белков (например, гемоглобина, миоглобина, парапротеинов) патологически увеличена, поэтому эндоцитоз не справляется с возросшим количеством белков в фильтрате.

Клубочковая протеинурия. Клубочковый фильтр поврежден (в большинстве случаев в результате воспаления) и его проницаемость увеличена, поэтому прежде всего в фильтрат попадают большие количества альбумина, в результате чего исчерпываются реабсорбционные мощности канальца.

Канальцевая протеинурия. В данном случае повреждены клетки проксимального канальца (например, при синдроме Франкони, цистинозе, отравлении кадмием, воспалении), поэтому даже количества белка, присутствующие в нормальных условиях в фильтрате, не могут быть реабсорбированы.

Внепочечная протеинурия. В данном случае появление белка в моче не связано с почками. Он появляется в результате кровотечений и бактериальных инфекций в мочевыводящих путях.

Следствием, по крайней мере, клубочковой протеинурии, при которой теряется до 50 г/сут белков, является недостаток альбумина в плазме. Это снижает онкотическое давление плазмы, и поэтому повышается эффективное фильтрационное давление в капиллярах. Вода из плазмы крови устремляется в интерстициум, возникают отеки и одновременно повышается вязкость крови.

96.4. ПРОКСИМАЛЬНАЯ СЕКРЕЦИЯ КАК МЕХАНИЗМ ВЫВЕДЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И ОСНОВАНИЙ

В мембране клеток проксимального канальца имеются переносчики, которые активно секретируют в просвет канальца органические кислоты и основания. Таким образом, разнообразные конечные продукты обмена веществ, чужеродные и ядовитые вещества могут быть быстро выведены из организма. Интенсивность процессов секреции может быть настолько высокой, что выводимое количество оказывается в четыре раза выше профильтрованного (например, для РАН).

К задачам проксимального канальца относится также **секреция органических веществ**. Эта секреция может очень сильно ускорять процесс выведения веществ (по сравнению с только фильтрующимися веществами), поскольку к профильтровавшемуся количеству вещества добавляется секретируемое количество вещества (часто значительно большее; рис. 96.4, сравните левую часть красной и синей кривых). **Секреция органических анионов, ОА⁻** (органические кислоты), таких как парааминогиппуровая кислота (РАН), мочевая кислота, гиппуровая кислота, пенициллин, фуросемид, индометацин и различных конъюгатов токсинов, осуществляется путем вторично активного транспорта. В базолатеральной мембране имеется по крайней мере один переносчик органических анионов (organic anion transporter Typ 1 (OAT1)). Переносчик OAT1, связываясь с ОА , переносит его через базолатеральную мембрану в клетку, а из клетки выносит дикарбоксилаты (анионы 2-оксиглутарат и сукцинат; антипорт; рис. 96.5, *а*, *1*). Выход OA^- в просвет канальца происходит пассивно (химический и электрический градиент: рис. 96.5, *а*, *3*).

Дикарбоксилаты появляются в клетке либо в результате обмена веществ, протекающего в клетках про-

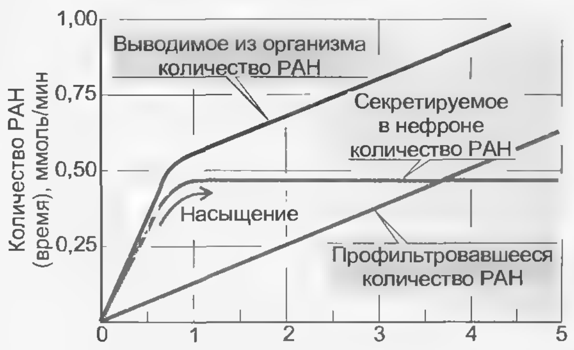


Рис. 96.4. Секреция и выведение парааминогиппуровой кислоты (РАН). Органические анионы (ОА , в качестве примера здесь используется РАН), и катионы (OK^+) попадают в просвет проксимального канальца не только в результате клубочковой фильтрации (синяя кривая), но и в результате активной секреции. Поскольку ОА и OK^+ практически не реабсорбируются, то они могут быть выведены с мочой в больших количествах (красная кривая при концентрации РАН << 1 ммоль/л). В связи с насыщением белка-переносчика, обеспечивающего секрецию (см. рис. 96.5), красная кривая становится более пологой при больших концентрациях (см. также рис. 91.3)

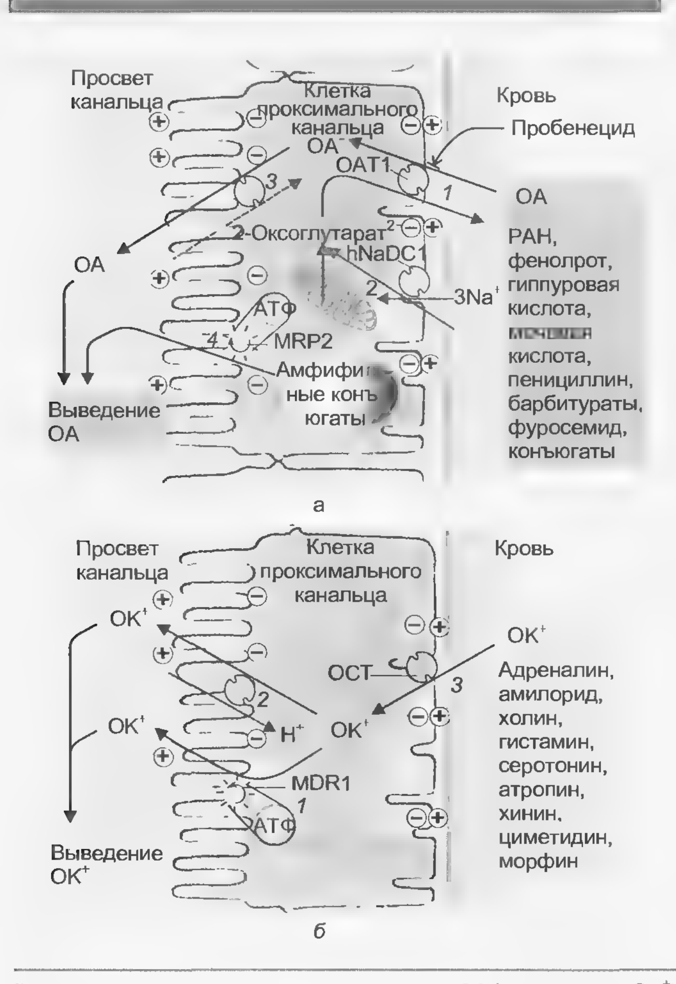


Рис. 96.5. Секреция органических анионов (ОА) и катионов (OK^+) в проксимальном канальце. Она необходима для особенно быстрого выведения конечных продуктов обмена и чужеродных веществ (см. рис. 96.4). Часть этих веществ до контакта с переносчиком нейтрализуется в почке и печени в результате конъюгации с сульфатом, глюкуронатом или глутатионом. Органические анионы (ОА) (например, парааминогиппуровая кислота (РАН)), попадают в клетку через базолатеральную мембрану в обмен на дикарбоксилаты[2] (*а*, *1*). Этот перенос РАН является «третично» активным, поскольку дикарбоксилаты[2] накапливаются в клетке в результате вторично-активного транспорта, сопряженного с переносом Na^+ в клетку (симпорт) (*а*, *2*). Дикарбоксилаты[2] могут образовываться также в результате клеточного обмена веществ (например, анион 2-оксоглутарат[2]). Выход OA^- в просвет канальца может осуществляться пассивно (*а*, *3*) или в результате первично-активного транспорта, идущего с потреблением энергии АТФ Multi Drug Resistance Protein, Typ 2 (MRP2)). Поскольку органическим катионам необходимо преодолеть клеточный потенциал, они выводятся из клетки в просвет канальца активно. Это происходит либо в результате обмена на ионы H^+ (*б*, *2*) или первично активного транспорта, идущего с потреблением энергии АТФ Multi Drug Resistance Protein, Typ 1 (MDR1) (*б*, *1*), тогда как в клетку OK^+ проникают через базолатеральную мембрану в процессе «облегченной диффузии» (*б*, *3*)

ксимального канальца, или переносятся в клетку из внеклеточного пространства в результате вторично активного транспорта с помощью переносчика hNaDC1, который осуществляет сопряженный перенос Na^+-дикарбоксилат (котранспорт, рис. 96.5, *а*, *2*). В последнем случае перенос OA^- представляет собой «третично» активный транспорт. Для секреции амфифильных конъюгатов (например, сцепленных с глутатионом липофильных токсинов) в апекальной мембране, отделяющей клетку от просвета канальца, дополнительно существует АТФ-зависимый конъюгатный насос Multi Drug Resistance protein, Typ 2 (MRP2); рис. 96.5, *а*, *4*.

Органические катионы, OK^+ (органические основания) также секретируются в проксимальный каналец. К ним относится ряд растительных алкалоидов (таких как атропин и морфин), диуретик амилорид или присущий организму гистамин. В этом случае механизм вторичного активного транспорта локализован в апикальной мембране клеток эпителия канальца, где путем переноса обмениваются органические катионы на H^+ (симпорт или антипорт). Движущей силой этого процесса является электрохимический градиент H^+ через люминальную мембрану, который поддерживается переносчиком, осуществляющим обмен ионов Na^+ на ионы H^+ (антипорт), и H^+-АТФазой (рис. 96.5, *б*, *2*). Дополнительно, по всей видимости, возможна первично активная секреция OK^+ (MDR1, рис. 96.5, *б*, *2*). Переход OK^+ из интерстициального пространства в клетку через базолатеральную мембрану осуществляется за счет полиспецифичного переносчика органических катионов (ОСТ-переносчик, «облегченная диффузия», рис. 96.5, *б*, *3*).

Многие конечные продукты обмена, чужеродные вещества и яды сначала должны быть **нейтрализованы** печенью и почками (**связывание** с глюкуронатом, глютатионом, сульфатом, а также N-ацетилирование и др.), прежде чем они смогут взаимодействовать с переносчиками, осуществляющими секрецию.

Быстрое выведение медикаментов путем секреции (например, пенициллина) в большинстве случаев нежелательно. Одновременный прием внутрь ингибиторов переносчиков, осуществляющих секрецию (например, пробенецина), может воспрепятствовать быстрому выведению. Медикаментам, которые действуют на системы переносов, расположенные на люминальной мембране в дистальном нефроне (например, диуретикам фуросемиду или амилориду), секреция в проксимальном канальце дает преимущества: по мере продвижения по отделам нефрона они концентрируются вопреки применению их в низких дозах. (Это уменьшает их нежелательные системные побочные эффекты.)

Креатинин также слабо секретируется. При GFR, сниженной наполовину по сравнению с нормой, секретируемое количество креатинина играет лишь незначительную роль в процентном отношении к профильтровавшемуся количеству. При очень низкой GFR (выраженная почечная недостаточность) секреция креатинина возрастает, поэтому при использовании метода клиренса креатинина для определения GFR может быть допущена ошибка.

96.5. ВЫВЕДЕНИЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена и выводится исключительно с мочой. Экскретируемая фракция мочевой кислоты составляет 10 %. Уменьшение выведения мочевой кислоты почками или усиленное ее образование в процессе обмена веществ приводит к гиперурикемии и

при определенных обстоятельствах — к подагре и образованию мочевых камней.

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена, причем ксантиноксидаза катализирует два последних этапа образования мочевой кислоты (гипоксантин — ксантин — урат). В проксимальном канальце мочевая кислота одновременно **реабсорбируется** и **секретируется**; процессы реабсорбции превалируют, поэтому около 10 % профильтровавшегося количества мочевой кислоты выводится с мочой. При высококонцентрированной моче это означает, что концентрация мочевой кислоты в 20 – 30 раз превышает ее концентрацию в плазме крови, нормальное значение для которой составляет около 0,25 ммоль/л. Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови (**гиперурикемия**: концентрация от 0,4 и выше 0,6 ммоль/л) может быть вызвано несколькими причинами: уменьшением выделения почками (ослабленная секреция или усиленная реабсорбция); образованием больших количеств мочевой кислоты в результате обмена веществ, например при богатом пуринами питании (мясо, внутренности); определенными дефектами ферментов; болезнями, вызывающими многочисленную гибель клеток. Мочевая кислота и ее соли, такие как соли натрия, **плохо растворимы**. Поэтому при гиперурикемии они выпадают в виде кристаллов, следствием чего является тяжелое поражение органов: **подагра**.

Последствия гиперурикемии. Мочевые камни образуются в результате дополнительного концентрирования мочевой кислоты в мочевыводящих путях. Мочевая кислота может выпадать в осадок в интерстициуме мозгового вещества почек. Дополнительно возникает интерстициальная нефропатия. В связи с еще более плохой растворимостью мочевой кислоты при низких температурах (0,27 ммоль/л при 30°C против 0,4 ммоль/л при 37°C) кристаллы мочевой кислоты часто выпадают по краю мочки уха и в периферических суставах. В суставах, особенно сильно подверженных нагрузкам (например, большой палец ноги), это приводит в остром случае к воспалениям (приступ подагры), а при хроническом заболевании — к инвалидности. Кристаллы мочевой кислоты хемотаксически привлекают лейкоциты, которые фагоцитируют их (кристаллы, связанные с иммуноглобулинами). В этом фагоцитозе принимают участие также синовиальные клетки. Кристаллы разрушают фаголизосомы, лизосомальные ферменты поступают в цитоплазму, и клетки погибают, что запускает полный каскад воспаления.

Резюме

1. В проксимальном канальце практически полностью реабсорбируются глюкоза и аминокислоты. За это отвечают разнообразные белковые переносчики ионов Na^+ (симпорт, антипорт), расположенные в апикальной мембране клеток эпителия нефрона, которые работают по механизму вторично активного транспорта и обеспечивают поступление глюкозы и большинства аминокислот в клетки канальцев.

2. Пассивный выход из клетки в интерстициальное пространство обеспечивается целым рядом унипортных переносчиков, расположенных в базолатеральной мембране. Расположенные на апикальной мембране переносчики насыщаются, когда профильтровавшееся количество глюкозы, а соответственно и аминокислот, сильно возрастает (например, при повышении концентрации в плазме). Последствие такого насыщения — появление глюкозы в моче (глюкозурия, вызванная внешними по отношению к почке факторами; например, при Diabetes mellitus) и соответственно гипераминоацидурия.

3. Повышенное выведение глюкозы и аминокислот может иметь также почечную природу как в случае дефекта переносчика (специфическое), так и за счет общего нарушения функции канальца (неспецифическое).

4. Имеется целый ряд переносчиков аминокислот. При дефекте одного из них гипераминоацидурия охватывает лишь одну определенную группу химически родственных аминокислот.

5. Несмотря на непроницаемость клубочкового фильтра для макромолекул, несколько грамм альбумина, а также других небольших белков, все же ежедневно попадает в фильтрат. Эти белки реабсорбируются на 96 % в проксимальном канальце с помощью эндоцитоза, который запускается взаимодействием белка и специфического рецепторного комплекса щеточной каемки, и расщепляются в лизосомах.

6. Протеинурия возникает в том случае, когда профильтровываются большие количества белков, вне зависимости происходит это (а) за счет высокой концентрации в плазме (избыточная протеинурия) или (б) в связи с нарушением проницаемости фильтра (клубочковая протеинурия), или, когда в поврежденном канальце реабсорбция белков значительно понижена (канальцевая протеинурия); при известных условиях белок в моче может появляться в результате кровотечений или инфекций в мочевыводящих путях.

7. В мембране клеток проксимального канальца имеются переносчики, которые активно секретируют в просвет канальца органические кислоты и основания. Таким образом разнообразные конечные продукты обмена веществ, чужеродные и ядовитые вещества могут быть быстро выведены из организма.

8. Интенсивность процессов секреции может быть настолько высокой, что выводимое количество оказывается в 4 раза выше профильтрованного.

9. Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена и выводится исключительно с мочой. Экскретируемая фракция мочевой кислоты составляет 10 %. Уменьшение выведения мочевой кислоты почками или усиленное ее образование в процессе обмена веществ приводит к гиперурикемии и при определенных обстоятельствах — к подагре и образованию мочевых камней.

Вопросы для повторения

1. Какие переносчики в проксимальном канальце обеспечивают реабсорбцию глюкозы и аминокислот? Расскажите о механизмах работы этих переносчиков.

2. Расскажите о насыщаемости и специфичности переносчиков.

3. В каком виде реабсорбируются пептиды? Расскажите о механизмах реабсорбции.

4. В каких случаях возникает протеинурия?

5. Расскажите об избыточной, клубочковой, канальцевой, внепочечной протеинурии.

6. Охарактеризуйте проксимальную секрецию как механизм выведения органических кислот и оснований.



ВЫВЕДЕНИЕ ФОСФАТА, КАТИОНОВ Ca^{2+} И Mg^{2+}

97 ГЛАВА

Почка в значительной мере принимает участие в балансе фосфата, катионов Ca^{2+} и Mg^{2+}, при этом выделение всех трех типов ионов контролируется гормонами. Паратиреоидный гормон усиливает выведение фосфата и снижает выведение катионов Ca^{2+} и Mg^{2+}.

97.1. РЕАБСОРБЦИЯ ФОСФАТА В ПРОКСИМАЛЬНОМ КАНАЛЬЦЕ

Неорганический фосфат (P_i) встречается в плазме (pH 7,4) в форме HPO_4^{2-} и $H_2PO_4^-$ (в соотношении 4 : 1). Обе формы свободно фильтруются и в проксимальном канальце реабсорбируются посредством механизма вторично активного транспорта (симпорта с Na^+). Экскретируемая фракция (FE) фосфата (обычно 10 – 20 %), величина которой регулируется почками, увеличивается при возрастающей и уменьшается при снижающейся концентрации фосфата в плазме крови. Паратиреоидный гормон ПТГ увеличивает выведение фосфата. Выведение $H_2PO_4^-$ способствует удалению из организма ионов H^+.

Фосфат, подобно глюкозе, аминокислотам и другим органическим веществам, реабсорбируется на две трети посредством вторично активного транспорта в проксимальном канальце с помощью переносчика NaP_i-3, расположенного на апикальной мембране эпителиальных клеток и осуществляющего сопряженный с Na^+ перенос (симпорт). При этом вместе с одной молекулой фосфата (как HPO_4^{2-}, так и $H_2PO_4^-$) три иона Na^+ переносятся в клетку (рис. 97.2). Высокие концентрации паратиреоидного гормона, действие которого опосредуется циклическим монофосфатом (цАМФ) или инозитолтрифосфатом (IP_3/DAG), а также избыток фосфата, ацидоз и гипокальциемия уменьшают количество этих переносчиков в мембране, тогда как низкие концентрации паратиреоидного гормона, недостаток фосфата, алкалоз и гиперкальциемия увеличивают их число (см. рис. 97.2). Кроме того, была описана молекулярная структура еще одного переносчика (NaP_i-1), который был обнаружен в апикальной мембране клеток эпителия других отделов нефрона, локализованных в корковом веществе почки. Однако его функция еще неясна. Выход P_i через базолатеральную мембрану осуществляется за счет облегченной диффузии. Ответственный за это переносчик/переносчики еще не идентифицирован с достаточной точностью. Реабсорбция фосфата продолжается и дистальнее, так что в конечном итоге **фракционное выведение составляет 10–20 %** (рис. 97.1). В отличие от глюкозы выведение фосфата значительно увеличивается уже тогда (достижение так называемого **«порогового значения»**), когда концентрация фосфата в плазме крови увеличивается (и тем самым увеличивается количество профильтровавшегося фосфата) и ее значение становится больше значе-

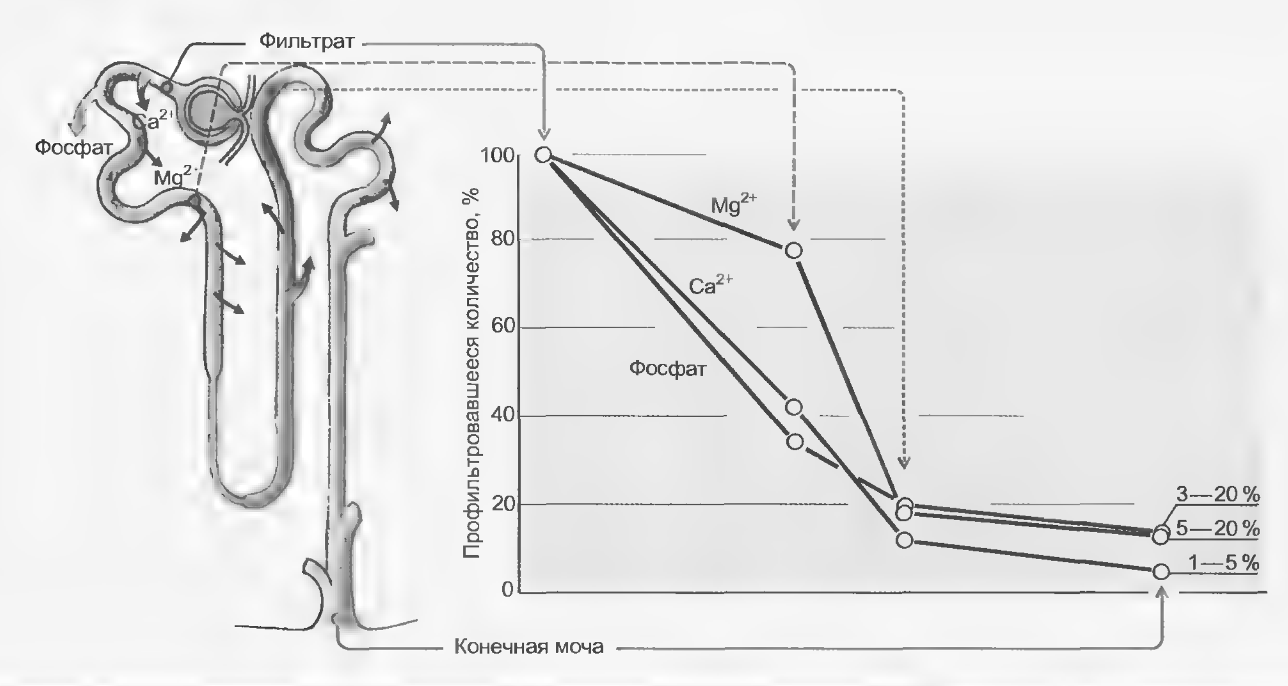


Рис. 97.1. Реабсорбция ионов Ca^{2+}, фосфата и Mg^{2+} происходит во всех отделах нефрона, однако бо́льшая часть Ca^{2+} и фосфата реабсорбируется в проксимальном извитом канальце, тогда как Mg^{2+} — в петле Генле

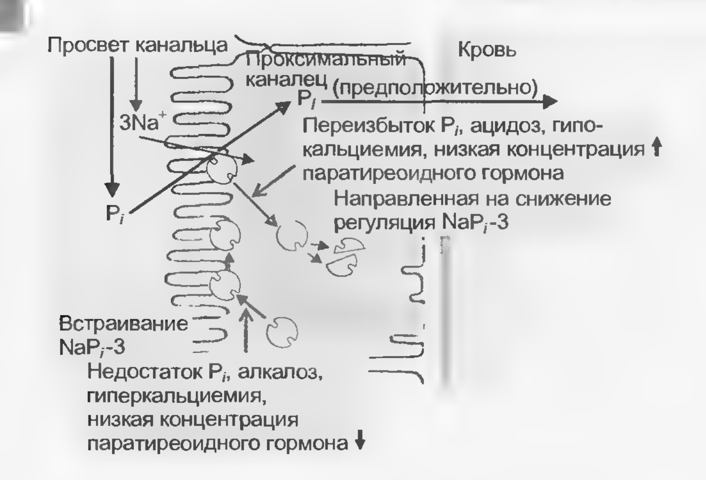


Рис. 97.2. Неорганический фосфат (P_i) переносится внутрь клетки в проксимальном канальце посредством вторично активного транспорта с помощью переносчика NaP_i-3, обеспечивающего сопряженный перенос ионов Na^+ и P_i (симпорт), который связывается как с HPO_4^2 , так и с H_2PO_3. При этом вместе с одним P_i, вероятно, переносятся три Na^+. Недостаток P_i, алкалоз, гиперкальциемия и низкий уровень концентрации паратиреоидного гормона вызывают усиленное встраивание NaP_i-3 в мембрану, тогда как переизбыток P_i, ацидоз, гипокальциемия и усиленная секреция паратиреоидного гормона вызывают интернализацию (обратное поступление из мембраны в клетку) этих белковых структур и их разрушение в лизосомах

ния для концентрации в нормальных условиях (0,8–1,4 ммоль/л). Реабсорбционная мощность почки по отношению к фосфату (подобным образом обстоит дело с бикарбонатом и сульфатом) используется так, что и в нормальных условиях почка работает как при «**перегрузке**» и излишки фосфата мгновенно выводятся. В плазме крови и клубочковом фильтрате (pH 7,4) фосфат представлен на 80 % в виде HPO_4^{2-} и только на 20 % в виде H_2PO_4 ($pK'_a = 6{,}8$). По мере прохождения через канальцы и собирательную трубочку нереабсорбированный HPO_4^{2-} посредством секретируемых ионов H^+ титруется в $H_2PO_4^-$, что в значительной мере способствует почечному выведению ионов H^+.

97.2. КАТИОНЫ Ca^{2+} И Mg^{2+} РЕАБСОРБИРУЮТСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПАССИВНО-МЕЖКЛЕТОЧНО

Катионы Ca^{2+} и Mg^{2+} в плазме крови частично связаны с белками, т. е они фильтруются лишь отчасти. Катион Ca^{2+} реабсорбируется во многих отрезках нефрона преимущественно межклеточно (хотя возможна и трансклеточная реабсорбция). Экскретируемая фракция (FE) составляет обычно лишь 1–2 %. Для Mg^{2+}, реабсорбируемого главным образом межклеточно в петле Генле, это значение находится на уровне 5–20 %. Паратиреоидный гормон и кальцитриол уменьшают, а диуретики, действующие на транспортные системы петли Генле, увеличивают FE Ca^{2+} и Mg^{2+}.

Кальций. Концентрация кальция в плазме составляет около 2,5 ммоль/л и только около 60 % этого количества из-за связывания Ca^{2+} с белками оказывается в клубочковом фильтрате, т. е. 1,5 ммоль/л. Из профильтровавшегося количества Ca^{2+} в проксимальном канальце реабсорбируется до 60 %, в петле Генле — около 30 % и в лежащих далее отрезках нефрона – от 5 до 9 %; в итоге **экскретируемая фракция** обычно составляет **1–2 %**, а максимально — 5 % (см. рис. 97.1).

Основные формы реабсорбции ионов Ca^{2+} в проксимальном канальце — межклеточный и трансклеточный транспорт. Пассивный межклеточный механизм реабсорбции ионов Ca^{2+} в проксимальном канальце и в толстом восходящем колене петли Генле представлен на рис. 97.3, *а*. Трансэпителиальный потенциал (жидкость канальца в этих отделах нефрона заряжена положительно по отношению к плазме крови) представляет собой движущую силу этого процесса. Поскольку диуретики, действующие в петле Генле, снижают этот потенциал в толстом восходящем отделе петли, то они увеличивают выведение ионов Ca^{2+} и Mg^{2+}. **Трансклеточный транспорт** ионов Ca^{2+} (рис. 97.3, *б*) складывается из пассивного проникновения Ca^{2+} в клетку через апикальную мембрану (Ca^{2+}-каналы) и переноса через базолатеральную мембрану (против крайне высокого электрохимического градиента), осуществляемого посредством механизма первично активного транспорта при участии Ca^{2+}-АТФазы. В дистальном извитом канальце работает вто-

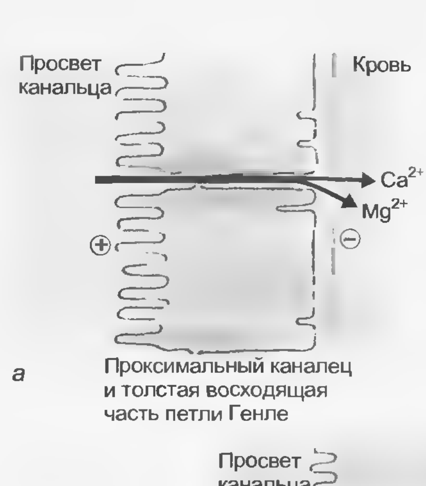




Рис. 97.3. Катионы Ca^{2+} и Mg^{2+} реабсорбируются в проксимальном канальце ($Ca^{2+} > Mg^{2+}$) и в толстой восходящей части петли Генле ($Mg^{2+} > Ca^{2+}$, см. также рис. 97.1) пассивно через плотные межклеточные контакты. Движущей силой этого процесса является положительный в просвете канальца трансклеточный потенциал, т. е. жидкость канальца заряжена положительно по отношению к плазме крови (а). В дистальном извитом канальце дополнительно осуществляется активная трансклеточная реабсорбция (б)

рично активный переносчик, обеспечивающий обмен $1Ca^{2+}/3Na^{+}$ (антипорт), и первично активный Ca^{2+}-насос (Ca^{2+}-АТФаза). На пути между апикальной и базолатеральной мембраной ионы Ca^{2+}, по всей видимости, образуют комплекс с цитозольным кальцийсвязывающим белком, называемым также кальбиндином. Гормон **кальцитриол**, который усиливает реабсорбцию кальция в почке, стимулирует синтез кальбиндина. Поскольку **паратиреоидный гормон** (ПТГ) в свою очередь усиливает почечный синтез кальцитриола, то его действие, направленное на удержание ионов Ca^{2+}, может, по крайней мере, частично проходить по этому непрямому пути.

Усиленная реабсорбция катионов Na^{+} в дистальном извитом канальце повышает концентрацию катионов Na^{+} в цитозоле и снижает тем самым движущую силу для $1Ca^{2+}/3Na^{+}$-обменника. Это объясняет, почему снижается реабсорбция катионов Ca^{2+} в дистальном извитом канальце при синдроме Барттера или при использовании диуретиков, действующих на транспортные системы петли.

Магний. В плазме крови находится 0,7—1,2 ммоль/л магния (частично связанного с белками), а в клубочковом фильтрате — около 0,5—0,9 ммоль/л. Экскретируемая фракция составляет < 5 %, максимально — 20 % (см. рис. 97.2). Она возрастает при увеличении объема внеклеточной жидкости, гипермагнезиемии и гиперкальциемии, а также под воздействием диуретиков, влияющих на транспортные системы петли Генле, тогда как уменьшение объема внеклеточной жидкости, недостаток Ca^{2+} и Mg^{2+}, а также гормоны, действующие через сАМФ (паратиреоидный гормон, кальцитонин и др.) снижают выведение ионов Mg^{2+}. В проксимальном канальце Mg^{2+} реабсорбируется значительно медленнее, чем вода (и медленнее, чем Ca^{2+}) (см. табл. 96.1), поэтому концентрация ионов Mg^{2+} в просвете канальца возрастает по отношению к концентрации Mg^{2+} (не связанного с белками) в плазме крови ($TF/P_{Mg} = 1{,}5$), что вместе с положительным потенциалом жидкости в просвете канальца по отношению к плазме крови создает движущую силу для пассивной межклеточной реабсорбции ионов Mg^{2+} в среднем и конечном отделах проксимального канальца (см. рис. 97.3, *а*). К концу проксимального канальца реабсорбируется около 15—20 % ионов Mg^{2+}. Бóльшую часть реабсорбции Mg^{2+} (около 70 %; это значение изменяется за счет регуляции) берет на себя толстый отдел восходящей части петли Генле (межклеточный пассивный транспорт). Поскольку в этом отделе канальца трансэпителиальный потенциал тесно связан с происходящей там реабсорбцией NaCl (см. рис. 94.8), то изменения этой реабсорбции (например, за счет диуретиков, действующих на транспортные системы этого отдела, или в результате усиленного тока мочи) значительно влияют на реабсорбцию ионов Mg^{2+}. И наконец, дистальный извитой каналец реабсорбирует еще 2—8 % профильтровавшегося количества ионов Mg^{2+}.

Регуляция реабсорбции Ca^{2+} и Mg^{2+}. Многие гормоны (паратиреоидный гормон, кальцитонин и др.) регулируют как трансклеточную реабсорбцию ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} в дистальном извитом канальце, так и межклеточную реабсорбцию в толстом восходящем сегменте петли Генле. На межклеточный пассивный перенос может быть оказано влияние как за счет изменений положительного потенциала жидкости (движущая сила) в просвете канальца, так и за счет регуляции проницаемости плотных контактов. (В последнем процессе ключевую роль, по всей видимости, играет белок клаудин 16.) Контроль за уровнем концентрации ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} в плазме крови осуществляется с помощью специального внеклеточного сенсора: **Ca^{2+}/Mg^{2+}-сенсора (Casr** = Ca^{2+}/Mg^{2+}-sensing receptor), локализованного в гормональных железах, на базолатеральной мембране толстого отдела восходящей части петли Генле и дистального извитого канальца.

97.3. КРИСТАЛЛЫ И КАМНИ В МОЧЕ. ПРОБЛЕМА ИХ РАСТВОРЕНИЯ

Плохорастворимые вещества концентрируются в моче и образуют кристаллы, когда превышается порог — критическая граница перенасыщения. Агрегация таких кристаллов приводит к образованию мочевых камней, которые при определенных условиях могут препятствовать оттоку мочи. Такие камни состоят в основном из оксалата или фосфата кальция, реже из мочевых кислот или цистина. Моча содержит вещества, которые повышают растворимость и критические границы перенасыщения, а также препятствуют агрегации кристаллов.

Целый ряд плохорастворимых веществ концентрируется в канальцах и собирательной трубочке до такой степени, что превышается порог их растворимости, т. е. та концентрация, при которой еще возможен стабильный раствор. Обычно это не приводит к автоматическому выпадению кристаллов, поскольку моча может быть сильно **перенасыщена** (метастабильный раствор: для оксалата в 2—10 раз). Обычная моча содержит **ингибиторы образования кристаллов** (нефрокальцин, белок Тамма—Хорсефалла, пирофосфат), которые препятствуют сильному перенасыщению мочи. Кроме этого, моча содержит вещества, **образующие комплексы с Ca^{2+}** (например, цитрат) и белки с многочисленными Ca^{2+}-связывающими γ-карбоксилглутаматными группами, которые удерживают концентрацию свободных ионов Ca^{2+} на низком уровне, и, таким образом, препятствуют выпадению кальциевых солей. **Кристаллы в моче** могут образовываться в следующих случаях:

когда в моче повышается **концентрация веществ** (соответственно их компонентов), **склонных к выпадению в осадок** (Ca^{2+}, оксалат, фосфат, мочевая кислота, цистин). Это может происходить в результате: а) усиленного образования (и тем самым повышения их количества в фильтрате); б) в результате снижения реабсорбции этих веществ; в) уменьшения объема жидкости (например, при дегидратации);

составляющие мочи (обломки клеток, другие кристаллы и т.д.) и стенки мочевыводящих путей (например, при воспалении) образуют **центры кристаллизации**;

снижается концентрация ингибиторов кристаллизации и веществ, образующих комплексы с ионами Ca^{2+} (гипоцитратурия);

растворимость образующих кристаллы веществ снижается, например, как при сдвиге pH мочи: при pH > 6,7 снижается растворимость фосфата кальция, тогда как сдвиг pH в кислую сторону снижает растворимость цистина и мочевой кислоты ($pK_a = 5{,}46$).

Мочевые кристаллы, число которых у потенциальных носителей мочевых камней часто составляет 10^7 на 1 л мочи, настолько малы, что они могут выводиться с мочой. Их агрегация и рост в большие образования до определенных пределов тормозятся физиологическими **ингибиторами агрегации** (обволакивание кристаллов белками и др.). **Мочевые камни** могут, однако, возникать в следующих случаях (уролитиаз):

когда кристаллы задерживаются в мочевыводящих путях и таким образом появляется достаточно времени для роста камней;

поверхность кристаллов или поверхности клеток в мочевыводящих путях изменяются таким образом, что они облегчают агрегацию;

физиологическое ингибирование агрегации кристаллов нарушено.



Рис. 97.4. Мочевые камни возникают в результате выпадения в виде кристаллов составляющих мочи, таких как оксалат кальция, фосфат кальция, мочевая кислота или цистин. Если такой камень закупоривает мочевыводящие пути, то возникает нарушение оттока мочи и повышение внутрипочечного давления, что в конце концов повреждает почку. В показанной здесь пиелограмме контрастное вещество скапливается в мочеточнике и почечной лоханке правой почки (на рисунке слева). Причиной этому является камень в мочеточнике, видимый на рентгеновском снимке и расположенный вблизи мочевого пузыря (стрелка) (рентгеновский снимок: Г. Шиндлер)

Небольшие камни почечной лоханки переносятся к мочевому пузырю за счет перистальтики мочеточника, что часто вызывает крайне болезненные **колики**. Большие камни при определенных условиях блокируют отток мочи (рис. 97.4); сохраняющаяся поначалу фильтрация повышает давление в окружающей почку капсуле до тех пор, пока фильтрация не прекратится (эффективное фильтрационное давление становится равным нулю). Канальцевый аппарат повреждается и атрофируется: **гидронефротическая сжатая почка**. Поскольку растворимость вещества зависит от уровня его концентрации в растворе, то образование камней можно предупредить за счет непрекращающегося водного диуреза (обильное питье).

Камни, образованные оксалатом кальция. Щавелевая кислота образуется в результате обмена аминокислот. Она секретируется в проксимальном канальце, но практически не реабсорбируется, поэтому ее экскретируемая фракция составляет около 130 %. В концентрированной моче это позволяет увеличить содержание щавелевой кислоты в 200 раз по отношению к концентрации в плазме крови. Если же концентрация щавелевой кислоты в плазме крови становится больше нормального значения (в результате врожденного дефекта фермента, недостатка витамина B_6 или (наиболее частая причина) усиленной реабсорбции щавелевой кислоты в кишечнике), то и в моче также возрастает концентрация щавелевой кислоты: **гипероксалурия**. Следствием чего является выпадение кристаллов оксалата кальция (соли кальция и щавелевой кислоты).

Гиперкальциурия, с помощью которой поддерживается баланс ионов Ca^{2+} при их повышенной реабсорбции из кишечника, может быть причиной выпадения как оксалата кальция, так и кристаллов фосфата кальция и соответственно их конгломератов. (Около 80 % мочевых камней состоят из оксалата кальция и/или фосфата кальция.)

Камни, образованные фосфатом кальция. Экскретируемая фракция фосфата составляет 10–20 %. Сдвиг pH мочи в кислую сторону уменьшает растворимость фосфата кальция. Поскольку окончательно кислотность мочи устанавливается в собирательной трубочке, то ацидоз в дистальном почечном канальце или протекающий там воспалительный процесс могут стать причиной сдвига pH мочи (возможно, за счет бактериальной продукции аммиака), что приводит в конечном итоге к выпадению кристаллов фосфата кальция.

Камни мочевой кислоты и камни, состоящие из солей мочевой кислоты, являются последствием гиперурикемии, которая прежде всего наступает при питании, богатом белками, которое, в свою очередь, обычно богато пуринами (например, мясо). Чрезмерное потребление белков одновременно сильно сдвигает pH мочи в кислую сторону, поэтому из солей мочевой кислоты образуется больше плохорастворимой мочевой кислоты.

Цистиновые камни. При наследуемой «классической» **цистинурии** усиленно выводятся как катионы аминокислот аргинин, лизин и орнитин, так и нейт-

ральная аминокислота цистин. (Кроме того, нарушены процессы всасывания в кишечнике.) Это нарушение функции по праву носит название данной аминокислоты, поскольку плохая растворимость цистина превращает генетический дефект в болезнь: нереабсорбированный в проксимальном канальце цистин сильно концентрируется в дистальных отделах нефрона в результате реабсорбции воды, поэтому он выпадает в виде кристаллов и образует камни. Одно из возможных объяснений этому нарушению — дефект переносчика D2H.

Резюме

1. Неорганический фосфат (P_i) встречается в плазме в форме HPO_4^{2-} и $H_2PO_4^-$. Обе формы свободно фильтруются и в проксимальном канальце реабсорбируются посредством механизма вторично активного транспорта (симпорт с ионами Na^+). Экскретируемая фракция фосфата, величина которой регулируется почками, увеличивается при возрастающей и уменьшается при снижающейся концентрации фосфата в плазме крови. Паратиреоидный гормон увеличивает выведение фосфата. Выведение $H_2PO_4^-$ способствует удалению из организма H^+.

2. Катионы Ca^{2+} и Mg^{2+} реабсорбируются преимущественно пассивно, в плазме крови они частично связаны с белками, т.е. фильтруются лишь отчасти.

3. Ионы Ca^{2+} реабсорбируются во многих отрезках нефрона преимущественно межклеточно. Экскретируемая фракция составляет обычно лишь 1 – 2 %.

4. Для Mg^{2+}, реабсорбируемого главным образом межклеточно в петле Генле, экскретируемая фракция лежит на уровне 5 – 20 %. Паратиреоидный гормон и кальцитриол уменьшают, а диуретики, действующие на транспортные системы петли Генле, увеличивают экскретируемые фракции Ca^{2+} и Mg^{2+}.

5. Плохо растворимые вещества концентрируются в моче и образуют кристаллы, когда превышается порог — критическая граница перенасыщения.

6. Агрегация кристаллов приводит к образованию мочевых камней, которые при определенных условиях могут препятствовать оттоку мочи. Такие камни состоят в основном из оксалата или фосфата кальция, реже — из мочевых кислот или цистина.

7. Моча содержит вещества, которые повышают растворимость и критические границы перенасыщения, а также препятствуют агрегации кристаллов.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о реабсорбции фосфата в проксимальном канальце и ее механизме.
2. Как реабсорбируются катионы Ca^{2+} и Mg^{2+}?
3. Расскажите о регуляции реабсорбции Ca^{2+} и Mg^{2+}.
4. Расскажите о кристаллах и камнях в моче. Охарактеризуйте проблему их растворения.



РОЛЬ ПОЧЕК В ПОДДЕРЖАНИИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

В проксимальном канальце секретируются в просвет канальца ионы H^+ (Na^+/H^+-обмен и H^+-АТФаза), поэтому значение pH в просвете канальца снижается до уровня 6,5—6,8. На каждый выделенный ион H^+ в клетке остается ион OH^-, который под влиянием карбоангидразы II (катализатор) взаимодействует с CO_2. В результате образуется HCO_3^-, который выходит из клетки через базолатеральную мембрану в интерстициальное пространство и поступает в кровь. В просвете начального отдела проксимального извитого канальца выделяемые ионы H^+ превращают HCO_3^- в CO_2 с помощью карбоангидразы IV ($H^+ + HCO_3^- = CO_2 + H_2O$). Углекислый газ CO_2 диффундирует в клетки (механизм реабсорбции HCO_3^-). С помощью H^+-АТФазы и H^+/K^+-АТФазы вставочных клеток, расположенных в соединительном отрезке и собирательных трубочках, значение pH в просвете собирательной трубочки может быть снижено до уровня меньше 5. Ионы H^+ титруют по ходу канальцев и собирательной трубочки HPO_4^{2-} в $H_2PO_3^-$, которые появляются в моче в качестве так называемых титруемых кислот. В проксимальном канальце из глутамина образуется $2NH_4^+$ и анион 2-оксоглутарата$^{-2}$, при превращении которого в глюкозу^0 используется два иона H^+ (т. е. образуется два иона HCO_3^-). Доля образуемого NH_4^+, который покидает организм с мочой, является косвенным параметром, по которому можно судить об удалении ионов H^+ из организма. Алкалоз снижает секрецию ионов H^+, в то время как ацидоз не только активирует переносчик, обеспечивающий обмен Na^+/H^+, но и усиливает выведение NH_4^+ и тем самым «косвенно» увеличивает удаление ионов H^+.

98.1. СЕКРЕЦИЯ ИОНОВ H^+ В ПРОКСИМАЛЬНЫХ И ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛАХ НЕФРОНА

В начале проксимального канальца бóльшая часть реабсорбируемых из просвета в клетку ионов Na^+ по механизму вторичного активного транспорта **переносчиком NHE3** (Na^+/H^+-exchanger, Тур 3) обменивается на внутриклеточные ионы H^+ (антипорт). Этот переносчик работает элекронейтрально (обмен 1 : 1). Движущая сила обмена – химический градиент Na^+. При этом ионы H^+ в результате вторично-активного транспорта секретируются в просвет канальца. Снижение внутриклеточного pH (сдвиг в кислую сторону) активирует данный Na^+/H^+-переносчик (антипорт), поэтому в случае ацидоза усиленно секретируются ионы H^+; и наоборот, при алкалозе секреция ионов H^+ снижается. Наряду с этим переносчиком, на мембране щеточной каемки клеток конечных отделов проксимального канальца имеется **первично активный H^+-насос (H^+-АТФаза)**. Данный насос позволяет секретировать ионы H^+ независимо от реабсорбции Na^+ (рис. 98.1, слева). Секреция ионов H^+ уже в первой трети проксимального канальца снижает **pH** в просвете канальца с 7,4 (в фильтрате) до 6,5 – 6,8.

Каждый ион H^+, вышедший из клетки, появляется в результате диссоциации H_2O и оставляет в клетке ион OH^-. Последний вступает в реакцию с CO_2 под влиянием катализатора **цитоплазматической карбоангидразы II** (называемой также карбонатдегидратазой II) с образованием HCO_3^-, который далее способен образовывать карбонат (CO_3^{2-}). В итоге, $1Na^+$ вместе с $3HCO_3^-$, вновь образованными в клетках, или альтернативно ионами Na^+, HCO_3^- и CO_3^{2-} (в соотношении 1 : 1 : 1), при участии общего электрогенного переносчика **NBC-1** (Na^+-Bicarbonat-Cotransporter, Typ1) покидают клетку через базолатеральную мембрану (симпорт). В конечных отделах проксимального канальца ион HCO_3^- покидает клетку при участии переносчика, обеспечивающего обмен Cl^-/HCO_3^- (антипорт). Естественно, ион Na^+ выводится из клетки на данном участке также с помощью Na^+/K^+-АТФазы, расположенной на базолатеральной мембране (рис. 98.2).

В **толстой восходящей части петли Генле** на апикальной мембране клеток эпителия локализован **переносчик, обеспечивающий обмен Na^+/H^+**. Он предотвращает увеличение значения pH канальцевой мочи, которое в верхнем отделе проксимального канальца было снижено до 6,5 – 6,8, тем более что на этом отрезке нефрона положительный в просвете канальца трансэпителиальный потенциал представляет собой движущую силу межклеточной реабсорбции H^+. Кроме того, переносчик, обеспечивающий обмен Na^+/H^+ (антипорт), расположенный на апикальной мембране, служит для того, чтобы доставлять в просвет канальца ионы H^+, возникающие из другого источника: в результате диссоциации реабсорбированного NH_4^+ на $NH_3 + H^+$.

В эпителии **связующего отдела**, корковой и медуллярной **собирательной трубочке** находятся **вставочные клетки**, тип А которых несет в люминальной мембране, как уже упоминалось, **H^+/K^+-АТФазу** и **H^+-АТФазу** (см. рис. 98.1).

Переносчик, обеспечивающий транспорт ионов Na^+ в клетку и ионов H^+ из клетки, работает электронейтрально, т. е. обменивает эквивалентные количества ионов Na^+ и H^+. Движущей силой этого транспортного процесса является градиент концентрации ионов Na^+, направлен-

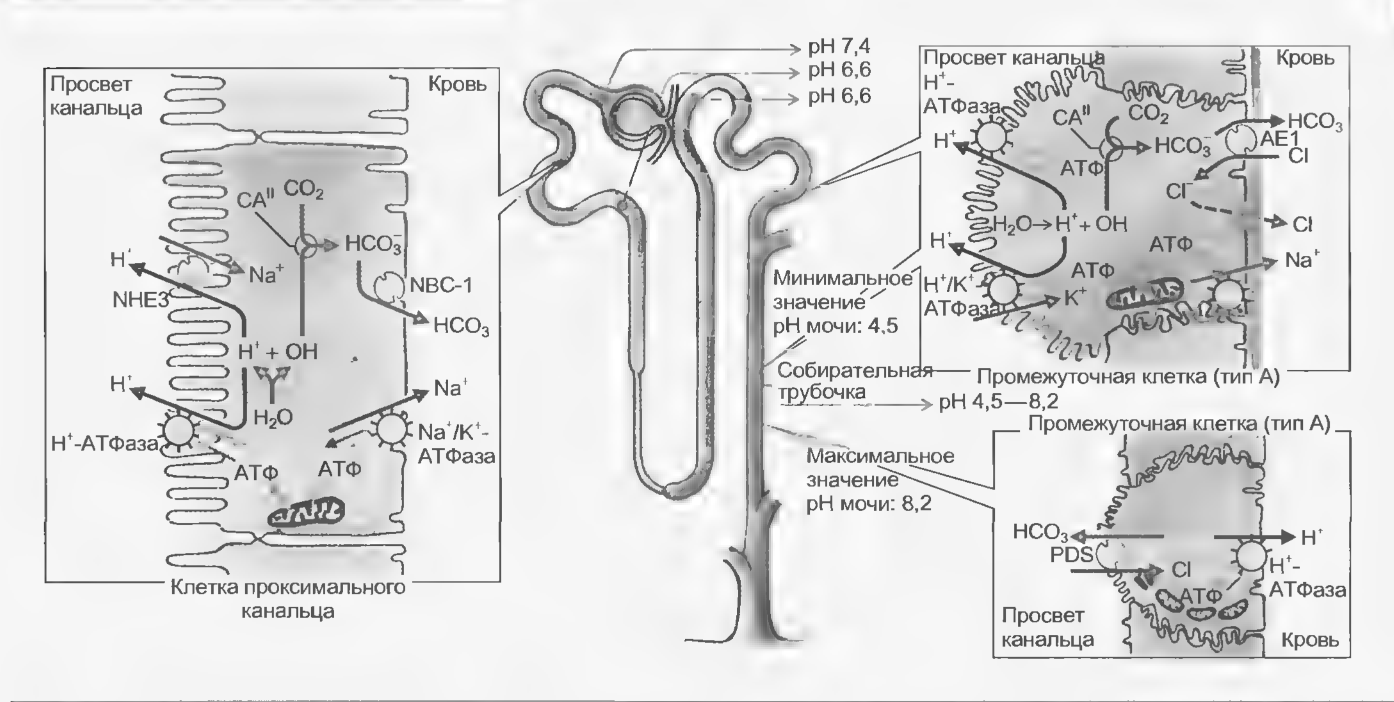


Рис. 98.1. Секреция ионов H^+. В проксимальном канальце ионы H^+ в просвете канальца титруют профильтровавшийся в клубочке бикарбонат и фосфат[2] (см. рис. 98.2 и 98.3), поэтому в просвете канальца значение pH снижается до 6,4—6,8. Секреция ионов H^+ в толстом восходящем отделе петли Генле поддерживает трансэпителиальный градиент ионов H^+. И в проксимальном канальце, и в петле Генле секреция ионов H^+ обеспечивается переносчиком NHE3, осуществляющим Na^+/H^+-обмен, а в проксимальном канальце — дополнительно H^+-АТФазой, локализованной в апикальной мембране клеток эпителия (на рисунке слева вверху). Значение pH в просвете связующего отдела, а также в корковой и медуллярной собирательной трубочках, может быть значительно сдвинуто в кислую сторону за счет механизма первично активного транспорта (H^+-АТФаза вставочных клеток (тип А)), обеспечивающего секрецию ионов H^+ в просвет нефрона. При ацидозе pH может достигать значения 4,5. (Пока неясно, находятся ли H^+/K^+-АТФаза и H^+-АТФаза в одной вставочной клетке (тип А), и каков количественный вклад каждой из них в секрецию ионов H^+.) При алкалозе вставочные клетки (вместо ионов H^+) выделяют бикарбонат (функциональное состояние Б, справа внизу, при котором H^+-АТФаза и пендрин (PDS) оказываются встроены «шиворот-навыворот») в базолатеральной мембране, поэтому значение pH мочи возрастает до 8,2. Ca^{II} — цитоплазматическая карбоангидраза

ный в клетку. Если внутриклеточная концентрация Na^+ составляет $^1/_{10}$ внеклеточной, движущей силы химического градиента Na^+ хватает в лучшем случае для того, чтобы поднять внеклеточную концентрацию ионов H^+ (в просвете канальца) в 10 раз по сравнению с внутриклеточной. При внутриклеточном значении pH около 7,2 это соответствует значению pH в просвете канальца, равном 6,2 (проксимальный каналец). Если значение pH, как в собирательной трубоче или в железах желудка, должно быть сдвинуто в кислую сторону еще больше, то для этого необходима АТФаза, транспортирующая ионы H^+ в просвет нефрона; в таком случае Na^+/H^+-обменник, расположенный в той же самой мембране, даже мешает, поскольку высокий химический градиент H^+

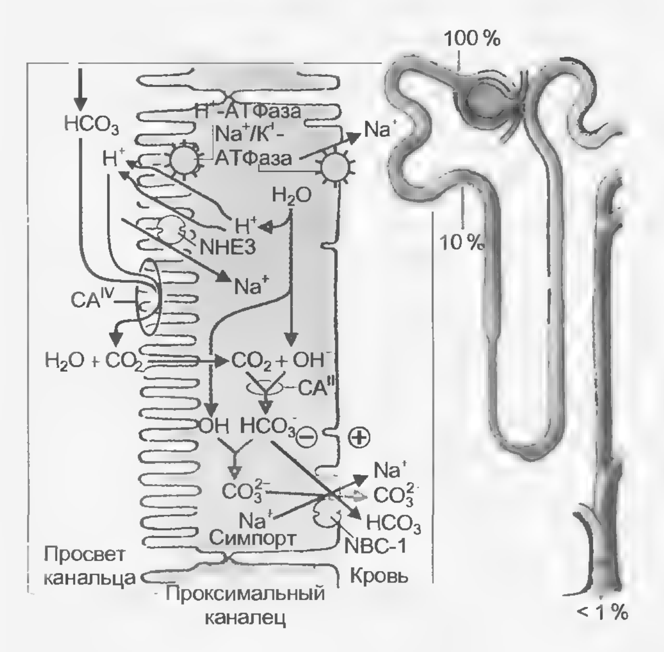


Рис. 98.2. Реабсорбция бикарбоната в начальных отделах проксимального канальца составляет 90 % профильтровавшегося количества. Механизм реабсорбции связан с секрецией ионов H^+ в просвет канальца (см. рис. 98.1), вступающих в реакцию с профильтровавшимся HCO_3^- с образованием CO_2, который диффундирует в клетку. Там CO_2 вступает в реакцию, ведущую к образованию HCO_3^-, который частично вступает в реакцию с OH с образованием ионов CO_3^{2-} и H_2O, таким образом, в клетке содержатся вновь образованные HCO_3, CO_3^{2-} и H_2O. В конечном итоге ионы HCO_3^-, CO_3^{2-} и Na^+ (в соотношении 1:1:1) или альтернативно (не изображено) HCO_3 вместе с $1Na^+$ покидают клетку через базолатеральную мембрану с участием общего переносчика NBC-1. Превращение HCO_3^- в CO_2 (и наоборот) катализируют мембранная (CA^{IV}) и соответственно цитоплазматическая (CA^{II}) карбоангидраза клеток канальца. В дополнение ион HCO_3 выходит из клетки через базолатеральную мембрану в обмен на Cl^- (антипорт не изображен)

меняет направление работы обменника на противоположное, что ведет к реабсорбции H^+.

Промежуточным клеткам (intercalated cells) типа А удается с помощью H^+-АТФаз сдвинуть **значение рН в собирательной трубочке и конечной моче** до уровня меньше 5. Образующийся с помощью карбоангидразы ион HCO_3 через базолатеральную мембрану выводится из клетки с помощью переносчика, осуществляющего обмен HCO_3^-/Cl^-, при этом входящий ион Cl^- снова выводится из клетки через Cl-каналы (см. рис. 98.1).

При алколозе промежуточные клетки типа А могут перейти в форму клетки **типа Б**, которые секретируют вместо ионов H^+ ионы HCO_3^- в просвет собирательной трубочки (см. рис. 98.1). Для этого H^+-АТФаза встраивается в базолатеральную мембрану, а анионный обменник (пендрин (Typ PDS)) - в апикальную мембрану.

98.2. БЕЗ СЕКРЕЦИИ ИОНОВ H^+ НЕТ РЕАБСОРБЦИИ ИОНОВ HCO_3^-

В начальных отделах проксимального канальца ионы H^+ выделяются в фильтрат, который содержит около 27 ммоль/л HCO_3^- (в соответствии с равновесием Гиббса—Доннана немного больше, чем в плазме в просвете канальца): HCO_3 быстро титруется выделяемыми ионами H^+ до CO_2 и H_2O: эту реакцию также катализирует **мембранная карбоангидраза IV**, на этот раз расположенная снаружи на щеточной каемке, смотрящей в просвет нефрона. Внеклеточно образующийся CO_2 диффундирует в клетку. Там он превращается в бикарбонат и частично в карбонат, которые покидают клетку через базолатеральную мембрану с помощью переносчика NBS-1 (см. рис. 98.2). Этот перенос является электрогенным. Таким образом, необходимо подчеркнуть, что реабсорбируются не те ионы HCO_3, которые профильтровались, а те, которые вновь образовались в клетках почечного эпителия проксимального канальца. На каждый ион, секретируемый в просвет канальца, через базолатеральную мембрану в кровь поступает ион HCO_3^-, образовавшийся в клетке.

При **алкалозе секреция ионов H^+ снижается**, поэтому существенная часть HCO_3^- избегает реабсорбции и появляется в моче; значение рН крови за счет этого приближается к норме. **Бикарбонатурия** возникает в том случае, когда ингибируется карбоангидраза, например, с помощью диуретика ацетазоламида, или когда нарушена реабсорбция HCO_3^- в проксимальном канальце. У таких пациентов в собирательную трубочку попадают такие количества бикарбоната, что происходящая здесь секреция H^+ не способна воспрепятствовать **потерям бикарбоната**. Следствием чего является обусловленное почками нереспираторное снижение значения рН крови: **проксимальный почечно-канальцевый ацидоз**.

При нереспираторном ацидозе трансклеточная реабсорбция NaCl (иона Cl^- через PDS-переносчик, см. рис. 94.5) регулируется таким образом, что в проксимальном канальце усиливается реабсорбция $NaHCO_3$.

98.3. ФОСФАТНЫЙ БУФЕР МОЧИ: ТИТРУЕМЫЕ КИСЛОТЫ

В то время как бóльшая часть выделяемых в канальце в просвет нефрона ионов H^+ обеспечивает реабсорбцию бикарбоната (около 5000 ммоль/сут), небольшая часть их (40—80 ммоль/сут) неизбежно выводится с мочой. В экстремально кислой моче (рН 4,5) свободные ионы H^+ составляют около 0,1 ммоль/сут. Основное количество ионов водорода: а) вступает в реакцию с небикарбонатными буферами мочи, такими как фосфатный буфер (так называемые титруемые кислоты, обычно 10 – 30 ммоль/сут), образуя H_2PO_4, который и выводится с мочой; б) выводится с NH_4^+ (25—50 ммоль/сут), количество которого является мерой экономии бикарбоната (см. рис. 98.4). **Фосфат**, т.е. фосфатная пара HPO_4^{2-} — $H_2PO_4^-$ с pK_a-значением 6,8 (рис. 98.3), является наиболее важным в количественном отношении некарбонатным буфером клубочкового фильтрата.

Доля HPO_4^{2-} от общего количества фосфата в фильтрате (рН 7,4) составляет около 80 % в конечных отделах проксимального канальца, около 40 % в началь-

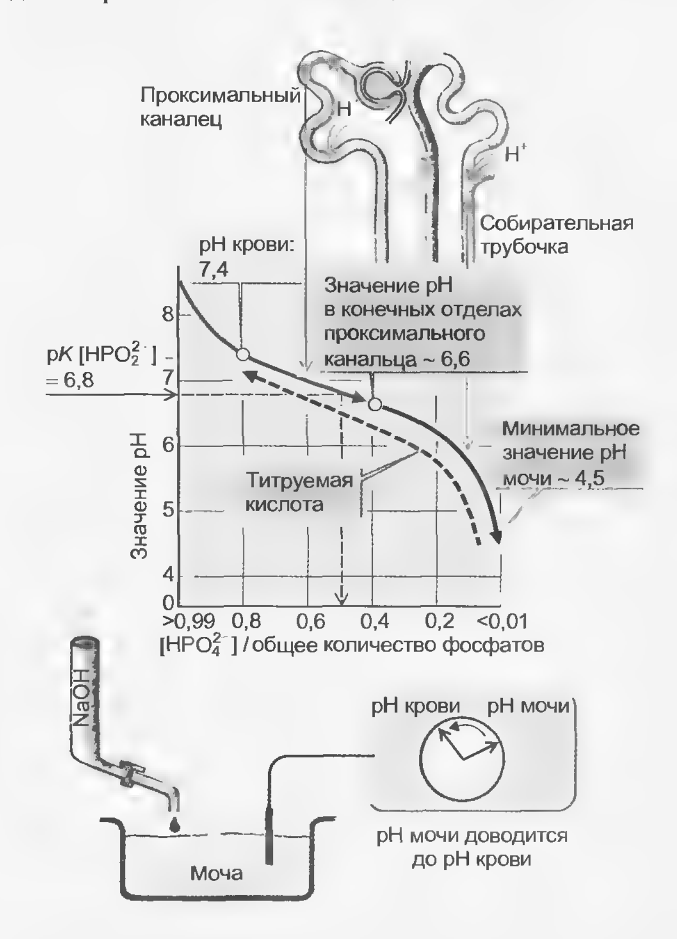


Рис. 98.3. Выведение кислоты почками. Частично осуществляется фосфатным буфером (HPO_4^{2} и H_2PO_4), нереабсорбируемая часть которого во время снижения значения рН в нефроне (с 7,4 до 4,5; см. рис. 98.1) связывает ионы H^+; $HPO_4^{2} + H^+ - H_2PO_4^-$. Количество ионов H^+, связанных за время прохождения по нефрону, можно измерить, если титровать мочу с помощью NaOH до значения рН крови (титруемая кислота)

ных отделах дистального канальца (pH около 6,6) и 1 % в конечной моче, когда она экстремально кислотная (pH 4,5). (Рассчитано в соответствии с уравнением 11.2, *а*.) Около половины вторичного (пореабсорбированного) фосфата титруется в проксимальном канальце, другая половина – в дистальном канальце и собирательной трубочке. При высоком значении pH мочи прежде всего уменьшается титрование в дистальном канальце. Поскольку ежедневно фильтруется 140 – 250 ммоль фосфата, фракционное выведение которого составляет 10 – 20 %, с его помощью может быть удалено около 10 – 30 ммоль/сут ионов H^+. Если титровать мочу с помощью NaOH до исходного значения pH крови, то можно определить количество ионов H^+, которое в почке было связано фосфатом HPO_4^{2-} (а также мочевой кислотой, цитратом и т.д.); это количество называется **титруемой кислотой** (см. рис. 98.3).

98.4. ПУТИ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ АММИАКА

Аммиак (соответственно ионы аммония: $NH_3 \rightleftarrows NH_4$) образуется в больших количествах (около 1000 ммоль/сут) при расщеплении аминокислот в печени, но он ядовит даже в малых концентрациях, поэтому в печени в среднем около 95 % его количества, взаимодействуя с эквимолярным количеством $\mathbf{HCO_3^-}$, превращается (при потреблении АТФ) в **мочевину** (рис. 98.4), которая выводится с мочой как инертное вещество (см. рис. 95.3). Количество NH_4^+ увеличивается при недостатке бикарбоната, т.е при **нереспираторном ацидозе**. В околовенозных клетках печени NH_4^+ связывается с помощью глутаминсинтетазы с глутаматом⁻. При этом образуется **глутамин**, который переносится с кровью в почки (см. рис. 98.4), где он транспортируется в клетки проксимального канальца как через апикальную, так и через базолатеральную мембрану (рис. 98.5). В митохондриях этих клеток локализована **глутаминаза**, которая снова гидролизует глутамин с образованием $\mathbf{NH_4^+}$ и глутамат⁻, который посредством глутаматдегидрогеназы расщепляется далее на **второй** $\mathbf{NH_4^+}$ и на 2-оксоглутарат (α-кетоглутарат²⁻). Ион NH_4^+ диссоциирует внутриклеточно с образованием $NH_3 + H^+$; оба продукта попадают независимо друг от друга (за счет неионной диффузии и соответственно секреции H^+) в просвет канальца, где они вновь образуют NH_4^+ (см. рис. 98.5). Последние данные показывают, что по крайней мере такое же количество аммиака выделяется в ионизированной NH_4^+-форме. В этом случае секреция в просвет канальца осуществляется с помощью Na^+/H^+-обменника, который, по всей видимости, вместо ионов H^+ может принимать также NH_4^+.

Небольшие количества ионов NH_4^+ могут отщепляться от глутамина и в просвете проксимального канальца (см. рис. 98.5). Там в качестве «глутаминазы» действует γ-глутамилтрансфераза (γ-GT).

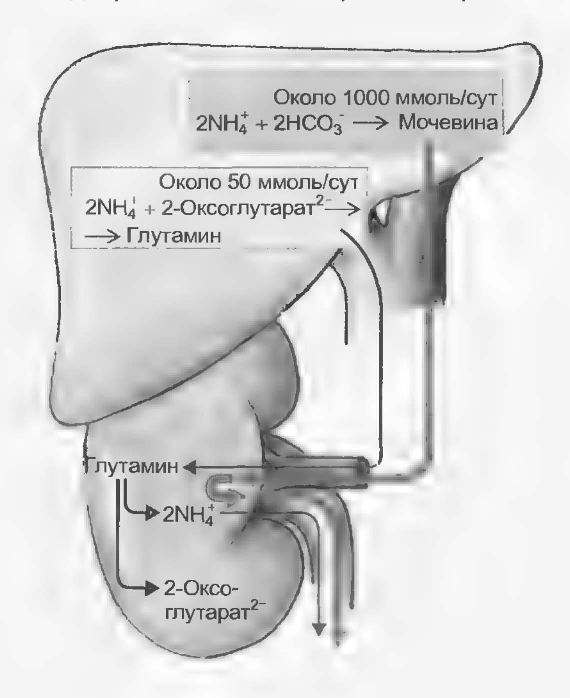


Рис. 98.4. Совместная работа печени и почки при выведении аммиака. В результате расщепления белков и аминокислот ежедневно в печени образуется приблизительно 1000 ммоль $NH_3 \rightleftarrows NH_4$, около 95 % которого взаимодействует в печени с таким же количеством бикарбоната и превращается в мочевину, которая выводится с мочой ($2NH_4^+ + 2HCO_3 \rightleftarrows NH_2 — C(=O) — NH_2 + CO_2 + 3H_2O$). Оставшиеся 5 % $NH_3 \rightleftarrows NH_4^+$ (около 50 ммоль/сут) попадают в неизменном виде или в виде глутамина в почки, где снова из глутамина образуется $NH_3 \rightleftarrows NH_4^+$, который большей частью выводится из организма (см. рис. 98.5). При синтезе мочевины в печени на каждый $NH_3 \rightleftarrows NH_4^+$, который выводится из организма в такой форме, используется меньше ионов HCO_3. Поэтому количество выведенного $NH_3 \rightleftarrows NH_4^+$ является мерой экономии бикарбоната в печени («косвенное» выведение ионов H^+; см. текст). При ацидозе усиливается как активность почек по расщеплению глутамина, так и перенос глутамина из печени в почки, а тем самым — и «косвенное» выведение ионов H^+

В результате секреции NH_3 и соответственно NH_4^+ в конце проксимального канальца обнаруживается в 9 раз больше ионов NH_4^+ ($\rightleftarrows NH_3$), чем в фильтрате; однако лишь одна треть этого количества достигает дистального извитого канальца, оставшиеся две трети **реабсорбируются** (с помощью вторично активного транспорта) в виде NH_4^+-ионов в толстой восходящей части петли Генле посредством расположенного на люминальной мембране переносчика BSC1 (симпорт), который при этом связывает NH_4^+-ионы вместо K^+. После внутриклеточной диссоциации NH_4^+ (на NH_3 и H^+) ион H^+ возвращается обратно в просвет канальца (Na^+/H^+-обменник), а NH_3 диффундирует из петли Генле в интерстициум мозгового вещества почек, поэтому там устанавливается высокая (возрастающая по направлению к сосочкам до 10 ммоль/л) концентрация NH_4^+ ($\rightleftarrows NH_3$). Аммиак попадает оттуда за счет неионной диффузии в просвет собирательной трубочки, где он вследствие обычно очень низкого значения pH тотчас же превращается в NH_4^+. Почти 80 % секретируемого в проксимальном канальце количества попадает в конечную мочу (см. рис. 98.5).

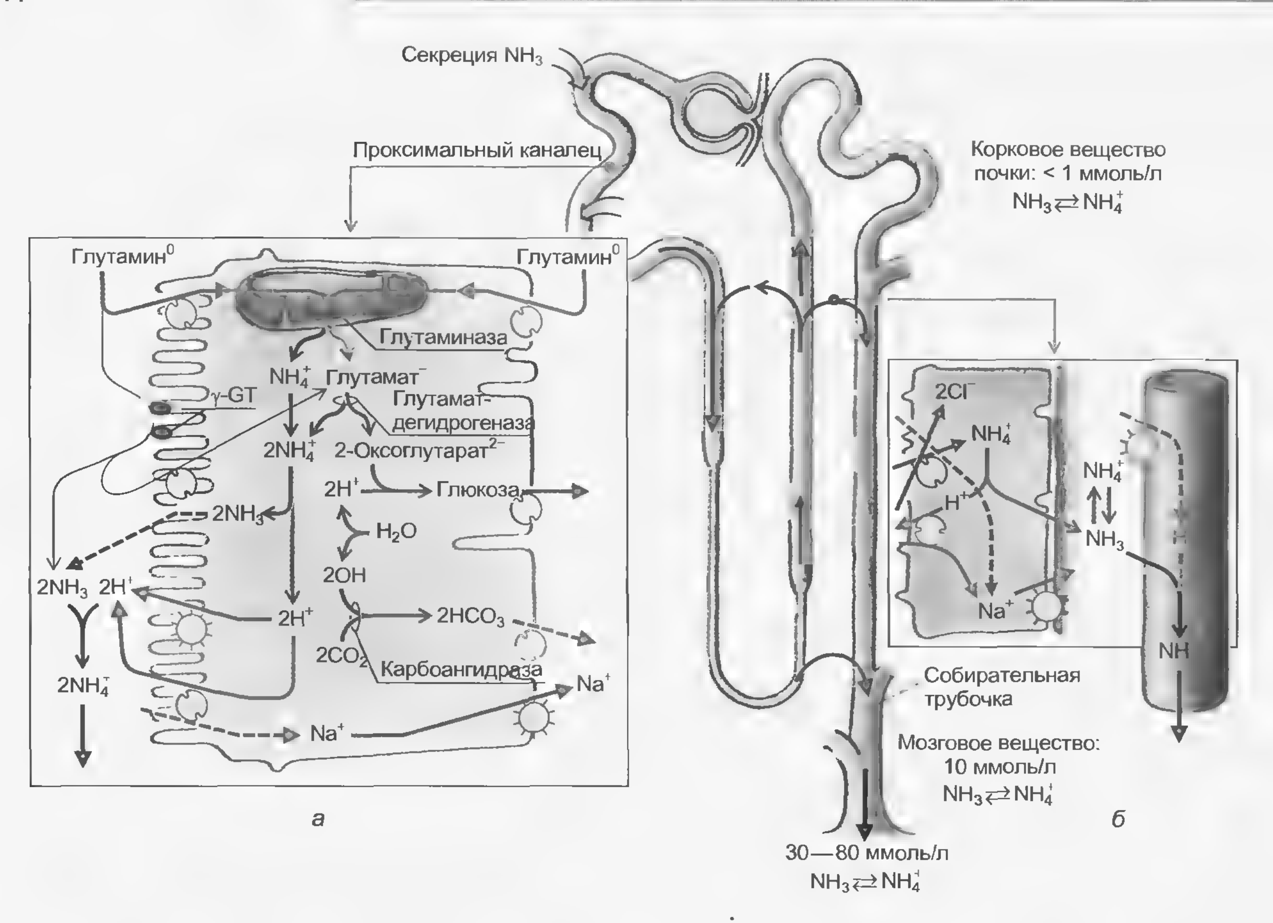


Рис. 98.5. Почечная секреция и выведение аммиака. (а) На люминальной и базолатеральной мембранах клеток проксимального канальца существуют механизмы транспорта (симпорт с Na^+) внутрь клетки глутамина, который образуется в печени и превращается в почках в $2NH_4^+$ + 2-оксоглутарат^2 (см. рис. 98.4). Ион NH_4^+ диссоциирует в клетках канальца на NH_3 и H^+, которые, с одной стороны, независимо друг от друга попадают в просвет канальца (неионная диффузия и соответственно активная секреция ионов H^+), и с другой стороны, в недиссоциированном виде покидают клетку в направлении просвета канальца в качестве заряженных ионов NH_4^+ с помощью Na^+/H^+-переносчика (вместо H^+) (на рисунке не показано). (*б*) Бо́льшая часть образованного в проксимальном канальце $NH_3 \rightleftarrows NH_4^+$ реабсорбируется в толстой восходящей части петли Генле в ионизированном виде (чтобы попасть в клетку, NH_4^+ использует место связывания K^+ на переносчике, осуществляющем сопряженный транспорт $Na^+/2Cl - K^+$(симпорт); см. рис. 94.8, *1*) и попадает в интерстициум мозгового вещества почки, откуда в результате неионной диффузии переходит в собирательную трубочку. Высокая концентрация $NH_3 \rightleftarrows NH_4^+$ в мозговом веществе почек и низкие значения pH мочи в собирательной трубочке ускоряют эту диффузию. Хотя удаление NH_4^+ с мочой само по себе не способствует выведению кислот, оно представляет собой косвенную количественную меру выведения кислот (см. подпись к рис. 98.4)

Если образованный таким образом NH_4^+ действительно покидает организм с мочой (а не возвращается обратно в печень и там при синтезе мочевины использует HCO_3^-), количество NH_4^+ ($\rightleftarrows NH_3$) является косвенным показателем элиминации H^+. Итак, выведение NH_4^+ способствует удалению ионов H^+, причем на каждый выведенный ион NH_4^+ ($\rightleftarrows NH_3$) в печени для синтеза мочевины используется меньше на один анион HCO_3^-. Однако это происходит не потому что NH_3 после выделения H^+ связывает ионы H^+. (При pH около 9 приблизительно 97 % ионов NH_4^+ ($\rightleftarrows NH_3$) находится в ионизированном виде.) Этот способ «выведения» ионов H^+ принципиально отличается от канальцевого титрования фосфата и поэтому не может рассматриваться как титруемая кислота.

При образовании в проксимальном канальце NH_4^+ возникает 2-оксоглутарат$^{2-}$, при превращении которого в глюкозу^0 используется два иона H^+, т.е. образуется два иона HCO_3^-. Образование этих двух ионов HCO_3^- остается неучтенным в общем балансе выведения NH_4^+ ($\rightleftarrows NH_3$), поскольку они используются для образования 2-оксоглутарата$^{2-}$, который в печени необходим для синтеза глутамина (см. рис. 98.4).

Для регуляции кислотно-щелочного баланса важно, что **при ацидозе** образование и выведение NH_4^+ в проксимальном канальце может возрасти в течение 1—2 дней в несколько раз по сравнению с нормальным значением. Это обеспечивается за счет усиленного транспорта глутамина из печени в почку, активации в почке глутаминазы, а также глюконеогенеза. И наоборот, изменение кислотности мочи в собирательной трубочке (например, дефект H^+-АТФазы и/или переносчика, обеспечивающего обмен Cl^-/HCO_3^- (антипорт)), приводит к недостаточному выведению ионов NH_4^+ и титруемых кислот, так что развивается **дистальный почечный канальцевый ацидоз**.

Резюме

1. В проксимальном канальце секретируются в просвет канальца ионы H^+ (Na^+/H^+-обмен и H^+-АТФаза), поэтому значение pH в просвете канальца снижается до 6,5–6,8.

2. На каждый выделенный ион H^+ в клетке остается ион OH^-, который под влиянием карбоангидразы II (катализатора) взаимодействует с CO_2. В результате образуется HCO_3, который выходит из клетки через базолатеральную мембрану в интерстициальное пространство и поступает в кровь. В просвете начального отдела проксимального извитого канальца выделяемые ионы H^+ превращают HCO_3 в CO_2 с помощью карбоангидразы IV ($H^+ + HCO_3 = CO_2 + H_2O$). Углекислый газ диффундирует в клетки (механизм реабсорбции HCO_3^-).

3. С помощью H^+-АТФазы и H^+/K^+-АТФазы вставочных клеток, расположенных в соединительном отрезке и собирательных трубочках, значение pH в просвете собирательной трубочки может быть снижено до уровня меньше 5.

4. Ионы H^+ титруют по ходу канальцев и собирательной трубочки HPO_4^{2-} в $H_2PO_3^-$, которые появляются в моче в качестве так называемых титруемых кислот.

5. В проксимальном канальце из глутамина образуется $2NH_4^+$ и 2-оксоглутарат$^{2-}$, при превращении которого в глюкозу^0 используется два иона H^+ (т.е. образуется два иона HCO_3). Доля образуемого NH_4^+, который покидает организм с мочой, является косвенным параметром, по которому можно судить об удалении ионов H^+ из организма.

6. Алкалоз снижает секрецию ионов H^+, в то время как ацидоз не только активирует переносчик, обеспечивающий Na^+/H^+-обмен, но и усиливает выведение NH_4^+ и тем самым косвенно увеличивает удаление ионов H^+.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о секреции ионов H^+ в проксимальных и дистальных отделах нефрона и ее механизмах.
2. Почему без секреции H^+ нет реабсорбции HCO_3?
3. Охарактеризуйте фосфатный буфер мочи.
4. Расскажите о совместной работе печени и почки при выведении аммиака.
5. Расскажите о путях преобразования аммиака.



ГЛАВА

РЕНИН И ГОРМОНЫ ПОЧЕК

Фермент ренин высвобождается почками при снижении артериального давления в почке. Он запускает образование ангиотензина II, который сужает сосуды и стимулирует высвобождение альдостерона. Ренин-ангиотензиновая система краткосрочно регулирует кровяное давление. Кальцитриол — метаболит витамина D, который образуется в почках под действием паратиреоидного гормона и стимулирует в кишечнике и почке реабсорбцию ионов Ca^{2+}. Эритропоэтин образуется при снижении P_{O_2} в интерстициуме почки и увеличивает эритропоэз в костном мозге. Тромбопоэтин стимулирует образование мегакариоцитов в костном мозге, тогда как простагландины, аденозин и калликреин действуют внутри почки.

Почка является не только органом-мишенью для многочисленных гормонов, она со своей стороны управляет с помощью гормонов целым рядом важных функций организма, по этой причине почечная недостаточность может приводить к угрожающим нарушениям функций.

Ренин образуется гранулярными клетками юкстагломерулярного аппарата (см. рис. 92.4) и сам по себе является не гормоном, а скорее протеолитическим ферментом. Выделение ренина ведет к образованию **ангиотензина II**, важного гормона регуляции кровяного давления и баланса электролитов. Ангиотензин II вызывает сужение сосудов и высвобождение из коры надпочечников альдостерона (усиление реабсорбции ионов Na^+, увеличение объема внеклеточной жидкости). По этим причинам **повышается кровяное давление.**

Выделение ренина усиливается в течение долей минуты в том случае, если давление в почечной артерии снижается более чем на 10 – 15 мм рт. ст. Активность симпатических нервов (α_1-адренорецепторы, нейропептид Y) может изменять пороговое значение давления, при котором начинается выделение ренина (рис. 99.1). В системе кровообращения ренин отщепляет от образующегося в печени **ангиотензиногена** декапептид **ан-**

Рис. 99.1. Ренин-ангиотензиновый-(альдостероновый) механизм краткосрочно регулирует кровяное давление Если среднее давление крови (в почке) падает ниже определенного значения (порог), юкстамедуллярный аппарат выделяет ренин, который повышает концентрацию ангиотензина II в плазме крови. Ангиотензин II обладает вазоконстрикторным действием и, кроме того, стимулирует выделение альдостерона корой надпочечников, что повышает давление крови за счет увеличения периферического сопротивления и соответственно объема внеклеточной жидкости (*а*, *б*). Пороговое значение снижения артериального давления может смещаться в сторону более высоких значений при стимуляции α_1-адренорецепторов, а стимуляция β_1-адренорецепторов усиливает высвобождение ренина в покое (*в*)

гиотензин I, из которого в результате дальнейшего ферментативного гидролиза с помощью **конвертирующего фермента** (прежде всего в сосудах легких) в конце концов образуется активный октапептид ангиотензин II (см. рис. 99.1). В настоящее время предполагается, что этот опосредованный низким давлением ренин-ангиотензиновый-(альдостероновый) механизм не только обеспечивает комплекс мер неотложной помощи, но и принимает значительное участие в **краткосрочной регуляции кровяного давления** (от минут до часов) (см. рис. 99). Этот механизм может быть «обманут». Он запускается, например, при стенозе почечной артерии. В данном случае артериальное давление в пораженной почке может быть нормализовано, но это удается сделать только за счет повышения системного давления крови, поэтому развивается **почечная гипертония**.

Кальцитриол – метаболит **витамина D**. Образующийся в облученной ультрафиолетом коже или поступающий с пищей витамин D превращается в печени в 25-OH-холекальциферол, который как запасающая форма содержится в плазме крови. В митохондриях проксимального канальца 25-OH-холекальциферол превращается в 1,25-$(OH)_2$-холекальцитриол (кальцитриол). Уровень концентрации кальцитриола регулируется 1α-гидроксилазой в почке, причем основным стимулятором фермента является паратиреоидный гормон, усиленно высвобождаемый при гипокальциемии. Органами-мишенями кальцитриола являются прежде всего кишечник, а также сами почки.

Если при почечной недостаточности снижается образование кальцитриола в почках, то развивается **гипокальциемия**, которая может быть побеждена с помощью **вторичного гиперпаратиреоза**, т.е. избыточной продукции паратиреоидного гормона. Вторичный гиперпаратиреоз может помочь при гипокальциемии, однако вызывает серьезные функциональные нарушения в других органах (кости, сердце и др.).

Эритропоэтин – регулятор цикла пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников эритроцитов в костном мозге и тем самым транспортной емкости крови по отношению к O_2 (гл. 9). Это гликопротеиновый гормон, состоящий из 165 аминокислот и четырех углеводородных цепей. У взрослых 90 % эритропоэтина образуется в почках (остальное количество в печени): в клетках эндотелия капилляров и/или в фибробластах коры почек. Анемия, артериальная гипоксия (например, во время пребывания на высотах) вызывают повышение концентрации эритропоэтина в плазме. Адекватным запускающим стимулом, по всей видимости, является сниженное парциальное давление O_2 в интерстициальной жидкости коркового вещества почек. Вероятно, что при этом количество гормона, синтезируемое отдельной клеткой, не увеличивается, но в синтез гормона вовлекается большее количество клеток. При почечной недостаточности основной источник эритропоэтина иссякает, что приводит к **почечной анемии**.

Простагландины, такие как PGE_2, образуются прежде всего в близких к мозговому веществу слоях коркового вещества почек или в мозговом веществе. Они играют, по всей видимости, роль вазодилататоров при гипертензивном диурезе. Физиологические задачи метаболитов АТФ: **аденозина** (регуляция GFR) **и калликреина** (торможение за пределами проксимального канальца реабсорбции NaCl) еще не полностью выяснены.

Резюме

1. Фермент ренин высвобождается почками при снижении артериального давления в почке. Он запускает процесс образования ангиотензина II, который сужает сосуды и стимулирует высвобождение альдостерона. Ренин-ангиотензиновая система краткосрочно регулирует кровяное давление.

2. Кальцитриол – метаболит витамина D, который образуется в почках под действием паратиреоидного гормона и стимулирует в кишечнике и почке реабсорбцию ионов Ca^{2+}.

3. Эритропоэтин образуется при снижении P_{O_2} в интерстициуме почки и увеличивает эритропоэз в костном мозге. Тромбопоэтин стимулирует образование мегакариоцитов в костном мозге, тогда как простагландины, аденозин и калликреин действуют внутри почки.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о ренин-ангиотензиновой системе.
2. Дайте характеристику кальцитриола как метаболита витамина D.
3. Расскажите об эритропоэтинах и их роли.
4. Расскажите о тромбопоэтине и его роли.



ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ПОЧКАХ

Почка расходует бóльшую часть метаболической энергии на канальцевый транспорт (Na^+/K^+-АТФаза). Основными веществами, которые используются для выработки энергии, являются жирные кислоты и кетоновые тела. В корковом веществе почек глюкоза не только не расходуется, а, наоборот, синтезируется из глутамина. Это новообразование глюкозы обеспечивает в первую очередь постоянство кислотно-щелочного баланса. Профильтровавшиеся пептиды, пептидные гормоны и продукты связывания глутатиона гидролизуются в просвете канальца и реабсорбируются в виде свободных аминокислот. Кроме того, почка является основным поставщиком аргинина для организма.

Так же как и сердце, почка работает и днем, и ночью, однако химическая энергия в форме АТФ используется не для механической работы, а для активного транспорта: прежде всего для работы Na^+/K^+-АТФазы. Субстратами аэробного энергетического обмена клеток проксимального канальца являются преимущественно **кетонные тела и свободные жирные кислоты**, однако некоторые другие вещества могут использоваться для синтеза АТФ (например, пролин). Глюкоза как источник энергии не только не используется клетками проксимального канальца, но даже синтезируется заново (глюконеогенез). Дистальные отрезки нефрона и собирательной трубочки, напротив, снабжены ферментами, расщепляющими глюкозу, поэтому АТФ может быть в случае необходимости получен в процессе анаэробного гликолиза, что особенно необходимо в бедной кислородом области сосочка мозгового вещества почек.

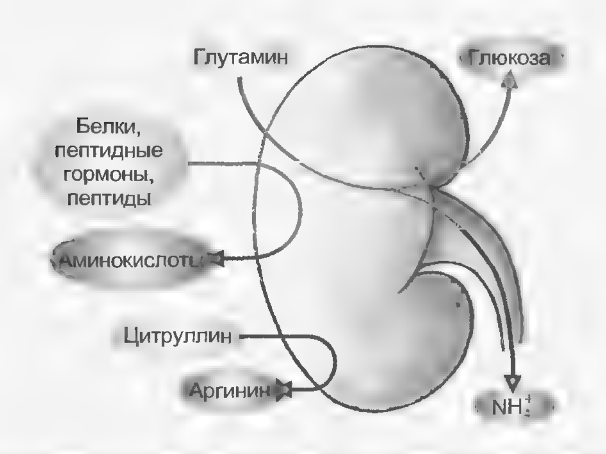


Рис. 100.1. Участие почек в обмене веществ. Наряду с образованием ренина, кальцитриола и эритропоэтина почка принимает участие в процессе глюконеогенеза, который служит прежде всего для поддержания кислотно-щелочного баланса, обеспечения организма аргинином, а также расщепляет пептиды, влючая пептидные гормоны (см. рис. 96.3) и др.

Наряду с процессами обмена веществ, которые обеспечивают энергией канальцевый транспорт, почка обладает важными для всего организма **метаболическими обслуживающими функциями** (рис. 100.1). Одна из них — **глюконеогенез** (синтез глюкозы из неуглеводных предшественников), который является одним из механизмов борьбы с ацидозом (см. рис. 98.5). Однако при ацидозе, обусловленном голоданием, образующаяся глюкоза перестает быть лишь побочным продуктом. Она становится крайне необходимой для организма, который за счет почечного глюконеогенеза покрывает при определенных условиях до 50 % своих потребностей в глюкозе. О некоторых других метаболических обслуживающих функциях почки речь пойдет далее.

Обмен аминокислот. Как упоминалось выше, при ацидозе глутамин служит своего рода транспортной емкостью для аммиака при переносе между печенью и почкой и является исходным продуктом глюконеогенеза. При нормальном обмене веществ (отсутствии ацидоза) почка практически не производит глюкозы, но образует аланин и серин. Обе аминокислоты в печени (но не в почке) могут быть использованы для глюконеогенеза. Кроме того, почка является основным местом образования аргинина в организме: он синтезируется в клетках проксимального канальца из аспартата и цитруллина, который поступает в кровь прежде всего из кишечника, и далее идет к почке. В принципе, аргинин может далее перерабатываться в мозговом веществе почек в мочевину, однако физиологическое значение такого образования мочевины не выяснено.

«Переваривание» пептидов в просвете канальца способствует расщеплению пептидов и одновременно предотвращает выведение аминокислот из организма. Это справедливо для большинства **пептидных гормонов**, поэтому почка является важным местом их расщепления.

Эндокринные нарушения при почечной недостаточности могут иметь различные причины. С одной стороны, отсутствуют синтезируемые в почках гормоны, с другой — возрастает концентрация внепочечных гормонов в плазме крови. Как было показано на примере паратиреоидного гормона, это может быть связано с **воздействиями, направленными на регуляцию определенных нарушений гомеостаза**, которые, однако, вызывают нарушения функций других органов. Другой причиной является **уменьшение расщепления пептидных гормонов**. Глюкагон, паратиреоидный гормон и гастрин могут служить примерами гормонов, которые расщепляются в почке, к этой группе гормонов принадлежат гонадотропные гормоны аденогипо-

физа. Если прекращается их разрушение в почках, то происходит усиленное высвобождение подчиненных им гормонов, в том числе и стероидных гормонов (половых гормонов, кортизола и т. д.). Это приводит не только к нарушениям обмена углеводов, белков и жиров, но и у мужчин, и у женщин – к стерильности.

Глутатион является трипептидом (γ-глутамилцистинилглицин), который внутриклеточно содержится в высоких концентрациях и благодаря SH-группе служит в качестве **редокс-буфера**, с помощью которого предотвращается, например, повреждение клеточной мембраны, вызванное перекисным окислением липидов. Окисленный глутатион может выделяться в проксимальном канальце. В просвете канальца с помощью γ-глутамилтрансферазы и двух аминопептидаз он расщепляется на три аминокислоты, которые снова реабсорбируются и могут быть использованы для синтеза глутатиона в организме. В данном случае в просвете канальца происходит **внеклеточный обмен белков**.

Обезвреживание ядов в почках. Глутатион обеспечивает, кроме того, важную функцию обезвреживания чужеродных ядов и ядовитых веществ. Как в печени, так и в почке многочисленные вещества с помощью глутатион-S-трансферазы могут быть связаны с глутатионом. Продукты связывания, образовавшиеся в печени, поступают в почку и в результате клубочковой фильтрации попадают в просвет нефрона. Дополнительно клетки канальца секретируют продукты связывания. В просвете нефрона эти продукты связывания гидролизуются до аминокислот, так же как и несвязанный глутатион. Хотя цистин несет на своей SH-группе связанное чужеродное вещество, он реабсорбируется переносчиком нейтральных аминокислот (который относительно неспецифичен в отношении боковых групп). Внутри клетки α-аминогруппа ацетилируется под влиянием N-ацетилазы. В результате чего возникает так называемая **меркаптуровая кислота**, которая взаимодействует уже не с переносчиком аминокислот, а с переносчиком, обеспечивающим секрецию органических кислот (например, PAH), и впоследствии выводится с мочой. Таким способом нефрон не только выводит присутствующие в плазме крови вещества, но и модифицирует чужеродные и ядовитые вещества, делая их «удобными для секреции».

Резюме

1. Почка расходует бóльшую часть метаболической энергии на канальцевый транспорт (Na^+/K^+-АТФаза). Основными веществами, которые используются для выработки энергии, являются жирные кислоты и кетоновые тела.

2. В корковом веществе почек глюкоза не только не расходуется, а, наоборот, синтезируется из глутамина. Это новообразование глюкозы обеспечивает в первую очередь постоянство кислотно-щелочного баланса.

3. Профильтровавшиеся пептиды, пептидные гормоны и продукты связывания глютатиона гидролизуются в просвете канальца и реабсорбируются в виде свободных аминокислот.

4. Почка является основным поставщиком аргинина для организма.

Вопросы для повторения

1. Охарактеризуйте метаболические обслуживающие функции почек.

2. Расскажите об обмене аминокислот.

3. Какие эндокринные нарушения происходят при почечной недостаточности?



ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ИСКУССТВЕННАЯ ПОЧКА

Острая почечная недостаточность может быть вызвана причинами за пределами почек (ишемия) или причинами, действующими в самих почках (токсины и др.). При обусловленном ишемией повреждении почек в первые 1—2 дня резко снижается выведение мочи (олигоурия). Полное восстановление функции почек достигается лишь через несколько недель, при этом наблюдается чрезмерное выведение солей, воды и т. д. (полиурия). Хроническая почечная недостаточность может возникать после острой недостаточности почек или медленно развиваться при различных заболеваниях почек. Компенсаторные механизмы являются причиной того, что полная картина почечной недостаточности (уремия) обнаруживается лишь тогда, когда около 90 % нефронов оказываются выключенными. Жизнедеятельность пациента может быть поддержана за счет терапии с помощью заменяющих почку аппаратов (диализ). При этом кровь пациента через мембрану с большой поверхностью вступает в контакт с диализирующей жидкостью. При быстром гемодиализе (искусственная почка) роль мембраны выполняет искусственная мембрана, которая подключается к системе кровоснабжения, при медленном (перитонеальном) диализе в качестве мембраны выступает брюшина и стенки капилляров брюшной полости, т. е. в данном случае диализирующей жидкостью омывается брюшная полость. Через мембрану происходит перенос тех или иных веществ из крови пациента в диализирующую жидкость, или наоборот: из диализирующей жидкости — в кровь пациента. Движущая сила диффузии обеспечивается за счет разности концентраций веществ по обе стороны мембраны либо за счет разности давлений.

101.1. ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Если артериальное давление сильно снижается (например, при большой потере крови или острой сердечной недостаточности), от этого одновременно страдают кровоснабжение почек и GFR. При сосудистом шоке кровоснабжение почек снижается в результате экстренной адренергической вазоконстрикции. Это может привести к тому, что почки практически прекращают выполнение своих функций: **развивается острая недостаточность работы почек, вызванная причинами за пределами почек**. После нормализации системного давления крови почки в большинстве случаев вновь приступают к работе. Однако, особенно при длительной почечной **ишемии**, повторно может развиться острая почечная недостаточность, вызванная действующими в почках причинами. Это случается, если нефроны и эндотелий почечных сосудов были повреждены в результате внепочечной ишемии. Вначале выведение мочи сильно снижается (**олигоурическая фаза острой почечной недостаточности** (1—2 дня)). При восстановлении функций почек их реабсорбционная мощность приходит в норму в течение нескольких недель. В этот период с мочой чрезмерно выводятся соли, вода и т. д. (**полиурическая фаза острой почечной недостаточности**).

Острая почечная недостаточность может быть вызвана первичным поражением почек острым воспалением клубочков (гломерулонефрит) или внутрипочечных мочевых путей (пиелонефрит), отравлением (тяжелые металлы, углеводороды, грибы и др.) и медикаментами с нефротоксическими побочными эффектами (например, определенные антибиотики, цитостатики и иммуносупрессоры). При сильных разрушениях мышц или при сильном гемолизе большие количества миоглобина (или соответственно гемоглобина) попадают в плазму крови. Поскольку фильтруемость этих белков, т. е. их способность проникать через клубочковый фильтр, составляет 0,75 и соответственно 0,03 (см. табл. 93.1), то они частично фильтруются. Затем они выпадают в осадок в результате концентрирования по мере прохождения по нефрону и в связи с повышенной кислотностью мочи. Отток мочи блокируется, что также может быть причиной острой почечной недостаточности.

На клеточном уровне ишемия вызывает **недостаток кислорода и питательных веществ**, а также **накопление продуктов обмена**. При этом нарушается обеспечение энергией ионных насосов клеток канальца (Na^+/K^+-АТФаза, Ca^{2+}-АТФаза): недостаток АТФ может быть зафиксирован уже через 5 мин после ишемии. Вследствие чего снижается не только реабсорбционная и секреторная мощность канальцев, но и нарушается работа клеток канальца. Происходит **отек клеток и возрастание внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}**. Вслед за этим высвобождаются вазоактивные вещества и активируются внутриклеточные ферменты, мишень которых — структуры клетки, например цитоскелет. Одним из последствий является отторжение щеточной каемки. В результате отека клеток сужаются как кровеносные сосуды, так и просветы канальцев (жесткая капсула почек), что еще сильнее редуцирует кровоснабжение и соответственно затрудняет отток мочи. Если повреждаются некоторые клетки, то они отделяются от базальной мембраны нефрона, и соседние еще неповрежденные клетки закрывают просветы в эпителии за счет распластывания, деления и миграции на большие расстояния.

Если ишемия или токсическое воздействие не будут вовремя прерваны, то почки повреждаются на длительный срок, т.е. острая почечная недостаточность переходит в **хроническую почечную недостаточность**. Последняя может развиваться также медленно в силу различных причин: воспаления и отека клубочков (гломерулярный нефрит — наиболее частая причина), воспаления, вызванного бактериальной инфекцией внепочечных и внутрипочечных мочевыводящих путей (пиелонефрит), хронического нарушения оттока мочи камнями (см. рис. 97.4), длительного употребления нефротоксичных медикаментов (например, фенацетина) и др.

Некоторые задачи, например выведение K^+, почка способна удивительно хорошо осуществлять даже при тяжелой недостаточности. Объяснением этому является тот факт, что оставшиеся нефроны, если им предоставляется достаточно времени, могут настолько **адаптироваться**, что начинают справляться с работой, которая в здоровой почке была распределена между большим числом нефронов. Так, начальное (обусловленное недостаточностью) снижение выведения K^+ ведет к гиперкалиемии, поэтому поступление в кровь альдостерона увеличивается. Под его хроническим воздействием число митохондрий, поверхности клеточных мембран, плотность Na^+/K^+-АТФаз увеличиваются до тех пор, пока опять не будет выделяться достаточно K^+.

Такие адаптационные механизмы обусловливают то, что даже при снижении функции почки приблизительно наполовину может не возникать никаких значимых нарушений. (Поэтому может быть трансплантирована даже лишь одна почка.) Почечная недостаточность начинается при выпадении около 75 % нефронов, и полный отказ работы почек с полной картиной **уремии** (отравление мочой) происходит, когда в почке остается менее 10 % фукционирующих нефронов. Маловероятно, что существует лишь одно единственное токсическое вещество (уремический яд), накопление которого в организме ведет к уремии и летальному исходу. Однозначно ясно, что это не мочевина и не креатинин. Вероятно, уремия является результатом отказа многих функций почек: нарушения выделительной функции, обмена веществ и регуляторной функции, а также компенсаторных процессов. Большинство этих нарушений, особенно представляющих угрозу для жизни, могут излечиваться с помощью диализа (см. ниже), однако и успешно трансплантированная почка может выполнять все названные функции.

101.2. ИСКУССТВЕННАЯ ПОЧКА, ЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ

В начале главы были описаны последствия почечной недостаточности, при этом было установлено, что предотвратить летальный исход при уремии можно путем трансплантации донорской почки или с помощью диализа. Различают два типа диализа: аппаратный **гемодиализ (искусственная почка** в узком смысле), при котором кровь пациента в противотоке вступает в контакт с диализной жидкостью через искусственную полупроницаемую мембрану с очень большой поверхностью (> 1 м²), а также **перитонеальный диализ**, для осуществления которого брюшная полость пунктируется и промывается диализной жидкостью, при этом происходит обмен между составляющими диализной жидкости и кровью пациента через брюшину и стенки капилляров (рис. 101.1). Так же как и клубочковый фильтр, искусственная мембрана (соответственно брюшина) непроницаема для макромолекул (и естественно, для клеток крови), но пропускает все более мелкие молекулы и ионы, а также воду. В этом обмене через мембрану задействованы два механизма:

диффузия веществ, для которых по разные стороны мембраны существует **разница в концентрациях**;

ультрафильтрация воды вместе с растворенными в ней (и проникающими сквозь мембрану) веществами, когда устанавливается гидростатическая и/или онкотическая **разница давлений** через мембрану.

И **при острой**, и при **хронической почечной недостаточности** применяются как гемодиализ, так и перитонеальный диализ, причем оба метода имеют как свои достоинства, так и недостатки.

Высокая концентрация мочевины или креатинина в крови пациента может быть снижена за счет того, что диализная жидкость не содержит этих веществ. Нереспираторный ацидоз пациента (чьи почки не могут больше выводить достаточного количества ионов H^+) может быть компенсирован за счет того, что диализная жидкость будет содержать 35 ммоль/л бикарбоната, поэтому в процессе четырехчасового гемодиализа содержание бикарбоната в плазме крови пациента возрастает от обычного уровня 21 ммоль/л до 27 – 28 ммоль/л.

Показаниями к диализу при острой почечной недостаточности являются уремия (клиренс креатинина < 0,1 мл/мин на 1 кг веса тела), серьезная гиперкалиемия, тяжелый ацидоз, отравление (например, барбитуратом), а также гиперволюмия. Чтобы быстро справиться с гиперволюмией, гидростатическое давление диализной жидкости в диализаторе снижается до уровня ниже, чем в крови, поэтому за счет возникающего градиента давлений в результате ультрафильтрации большое количество воды из крови пациента быстро переходит в диализную жидкость. При перитонеальном диализе удаление воды в результате ультрафильтрации достигается за счет того, что вместо гидростатического устанавливается осмотический градиент давлений за счет добавления большого количества глюкозы в диализную жидкость.

Слова благодарности

Я сердечно благодарю за критический просмотр этой главы для первого издания мою жену госпожу Dr. Heidi Silbernagl, а также моих друзей и коллег Prof. Dr. Rainer Greger, Prof. Dr. Michael Gekle и Prof. Hans Oberleitner. Моя особая благодарность адресуется господину Prof. Dr. Wilhelm Kriz за многочисленные электронные микрофотографии, господину Prof. Dr. Ulrich

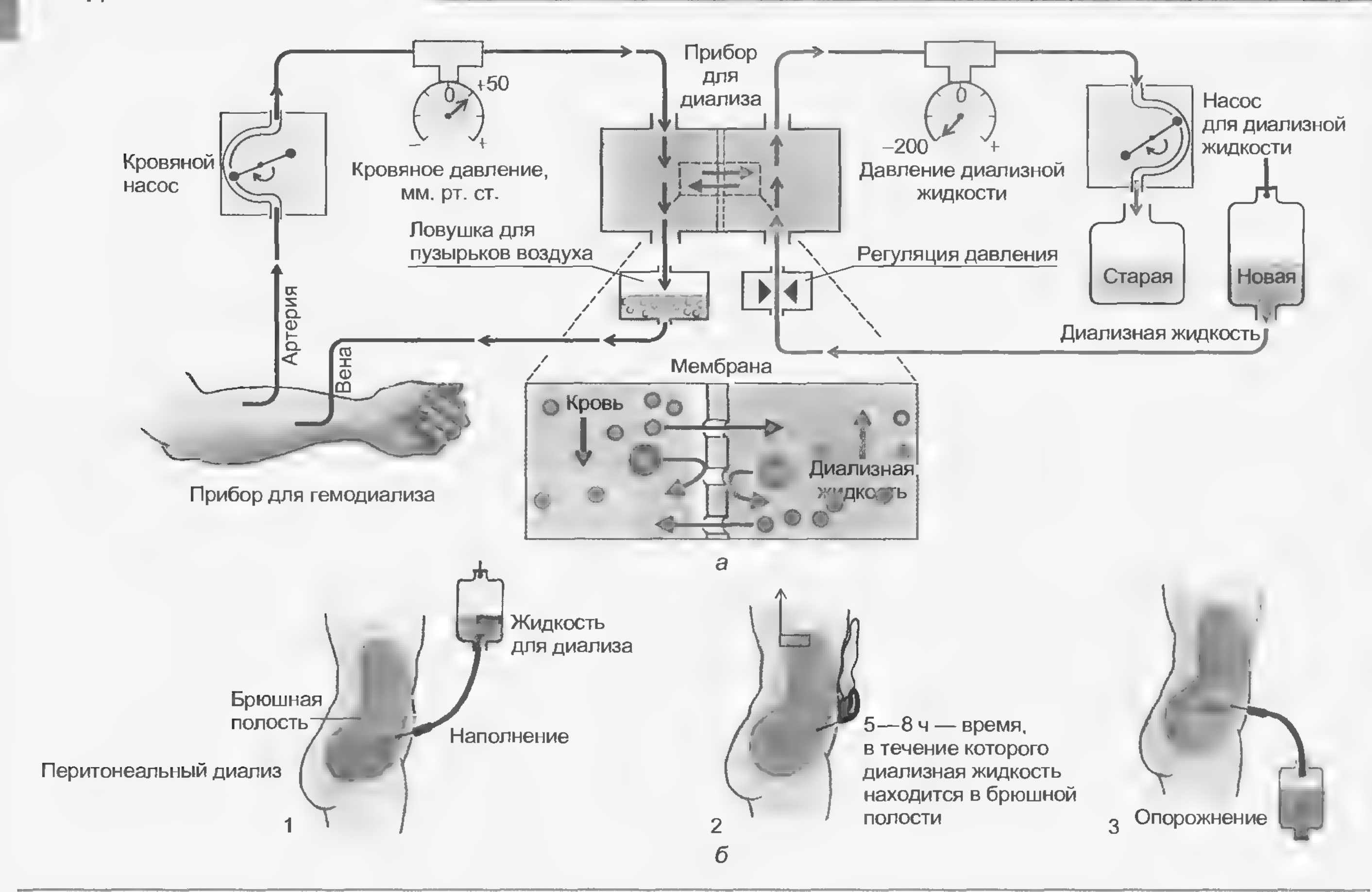


Рис. 101.1. Диализ в качестве заменителя почки. С помощью диализа из крови удаляются вещества, предназначенные для выведения почками, которые накапливаются у пациентов с почечной недостаточностью (мочевина, креатинин, K^+, H^+, Na^+, вода и др.). Прибор для диализа (в середине и наверху) состоит из мембраны с большой поверхностью, с одной стороны которой текут в противотоке (см. рис. 95.1, *б*) кровь пациента и с другой стороны — диализная жидкость. Мембрана пропускает только воду и небольшие молекулы, но не пропускает белки, бактерии или кровяные клетки. Удаление веществ из крови может происходить за счет диффузии (концентрация вещества в диализате меньше, чем в плазме) или в результате ультрафильтрации; для последней должна быть установлена гидростатическая (давление в диализной жидкости меньше давления крови; на рисунке +50 [–200] = +250 мм рт. ст.) или онкотическая разность давлений (например, очень высокая концентрация глюкозы в диализной жидкости). Возникающий в результате этого ток воды увлекает за собой растворенные вещества (solvent drag). Вместо искусственной мембраны прибора для гемодиализа (*а*) при перитонеальном диализе (*б*) брюшина (включая и капиллярный эндотелий) используется в качестве естественной мембраны для диализа

Pfeifer за фотографию среза почек, а также господину Prof. Dr. Gerhard Schindler за обе рентгеновские фотографии.

Резюме

1. Острая недостаточность почек может быть вызвана причинами за пределами почек (ишемия) или причинами, действующими в самих почках (токсины и др.).

2. При обусловленном ишемией повреждении почек в первые 1 2 дня резко снижается выведение мочи (олигурия). Полное восстановление функций почек достигается лишь через несколько недель, при этом наблюдается чрезмерное выведение солей, воды и т.д. (полиурия).

3. Хроническая почечная недостаточность может возникать после острой недостаточности почек или медленно развиваться при различных заболеваниях почек. Компенсаторные механизмы являются причиной того, что полная картина почечной недостаточности (уремия) обнаруживается лишь тогда, когда около 90 % нефронов оказываются выключенными.

4. Жизнедеятельность пациента может быть поддержана за счет терапии с помощью заменяющих почку аппаратов (диализ). При этом кровь пациента через мембрану с большой поверхностью вступает в контакт с диализирующей жидкостью. При быстром гемодиализе (искусственная почка) роль мембраны выполняет искусственная мембрана, которая подключается к системе кровоснабжения, при медленном (перитонеальном) диализе в качестве мембраны выступает брюшина и стенки капилляров брюшной полости, т.е. в данном случае диализирующей жидкостью омывается брюшная полость. Через мембрану происходит перенос тех или иных веществ из крови пациента в диализирующую жидкость, или, наоборот: из диализирующей жидкости — в кровь пациента. Движущая сила диффузии обеспечивается за счет разницы концентраций веществ по обе стороны мембраны либо за счет разницы давлений.

Вопросы для повторения

1. Расскажите об острой и хронической недостаточности почек.

2. Что такое искусственная почка и какие задачи она выполняет?






JOHN A. YOUNG DAVID COOK JENNIFER LINGARD ERNST W. VAN LENNEP ERIC A. WEGMAN

Раздел XIV

ФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

102 ГЛАВА КРАТКИЙ ОБЗОР

Для жизни нам необходимы пища и вода. Пища содержит химическую энергию, без которой множество жизненно важных процессов, таких как поддержание ионных градиентов на клеточной мембране, процесс обмена веществ и насосная активность сердца, оказались бы нарушенными. Ежедневно из организма выводятся вещества, необходимые для поддержания нормальной жизнедеятельности. Потери воды, ионов Na^+, Ca^{2+} и многих других неорганических и органических веществ нужно постоянно восполнять: содержание этих веществ в организме должно поддерживаться на постоянном уровне. Пища является источником необходимых для организма веществ, а желудочно-кишечный тракт служит входными воротами для них. В желудочно-кишечном тракте жидкая внутренняя среда организма и внешний мир отделены друг от друга лишь очень тонким (20—40 мкм), но огромным по площади слоем эпителия (около 10 м^2), через который могут всасываться необходимые для организма вещества. Мы едим картофель, мясо, масло и т.д., но в таком виде пища не может быть реабсорбирована. Для начала она должна быть обработана механически, переведена в водный раствор и расщеплена химически. Неиспользованные остатки необходимо выводить из организма. Поскольку наш желудочно-кишечный тракт состоит из белков, так же как и мясо в нашей пище, то должны быть предприняты меры для предохранения внутренней поверхности желудочно-кишечного тракта и расположенных в ней желез от переваривания — они должны быть защищены от воздействия пищеварительных ферментов. Так как мы принимаем пищу чаще, чем она переваривается, и продукты расщепления всасываются, а, кроме того, выведение шлаков осуществляется один раз в день, в желудочно-кишечном тракте должна быть предусмотрена возможность для хранения пищи в течение определенного времени. **Координация** всех этих процессов осуществляется в первую очередь:

автономной или гастроэнтеральной (внутренней) нервной системой (нервные сплетения желудочно-кишечного тракта);

приходящими извне нервами вегетативной нервной системы и висцеральными афферентами;

многочисленными гормонами желудочно-кишечного тракта.

Наконец, тонкий эпителий пищеварительной трубки представляет собой гигантские ворота, через которые в организм могут проникать возбудители болезней. Существует целый ряд специфических и неспецифических *механизмов защиты* этой границы между внешней средой и внутренним миром организма.

Желудочно-кишечный тракт состоит из серии концентрических мышечных цилиндров, которые изнутри выстланы эпителием. Друг за другом расположены рот, глотка, пищевод, желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник, прямая кишка и анус. К ним присоединены многочисленные экзокринные железы: слюнные железы ротовой полости, железы Эбнера, желудочные железы, поджелудочная железа, желчная система печени и крипты тонкого и толстого кишечника.

Моторная активность объединяет жевание во рту, глотание (глотка и пищевод), размельчение и перемешивание пищи с желудочным соком в дистальном отделе желудка, перемешивание (рот, желудок, тонкий кишечник) с пищеварительными соками, перемещение во всех частях желудочно-кишечного тракта и временное хранение (проксимальный отдел желудка, слепая кишка, восходящая часть ободочной кишки, прямая кишка). Время прохождения пищи по каждому из участков желудочно-кишечного тракта представлено на рис. 102. Глотание представляет собой очень быстрый процесс. Прохождение пищи через желудок зависит от ее вида: жидкая пища покидает желудок быстрее, чем твердая. Пищевая кашица (химус) в тонком кишечнике и каловые массы в толстом кишечнике задерживаются длительное время. В каждом случае время пребывания определяется моторной активностью данного отдела.

Почти на всем протяжении пищеварительного тракта его стенка состоит из гладкой мускулатуры, активность которой регулируется в том числе нервными сплетениями желудочно-кишечного тракта **(гастроэнтеральная нервная система)**. И все же как поперечнополосатая мускулатура в начале и в конце пищеварительного тракта, так и гладкая мускулатура пищеварительной трубки находятся под воздействием **центральной нервной системы**. По висцеральным афферентам нервные импульсы поступают из желудочно-кишечного тракта в ЦНС, а по эфферентным волокнам вегетативной нервной системы импульсация из ЦНС приходит в желудочно-кишечный тракт. Кроме того, гладкая мускулатура и нервные сплетения пищеварительной трубки находятся под влиянием **гормонов** желудочно-кишечного тракта.

Секреция происходит по всей длине пищеварительного тракта. Она выполняет две функции. С одной стороны, секреты служат *смазывающими и защитными пленками*, а с другой стороны, содержат ферменты и другие вещества, обеспечивающие *переваривание*. Секреция подразумевает *транспорт солей и воды* из интерстициума в просвет желудочно-кишечного тракта, а также *синтез белков* в секреторных клетках эпителия и их *транспорт* через апикальную (люминальную) плазматическую мембрану в просвет пищеварительной трубки. Хотя секреция и может происходить спонтан-

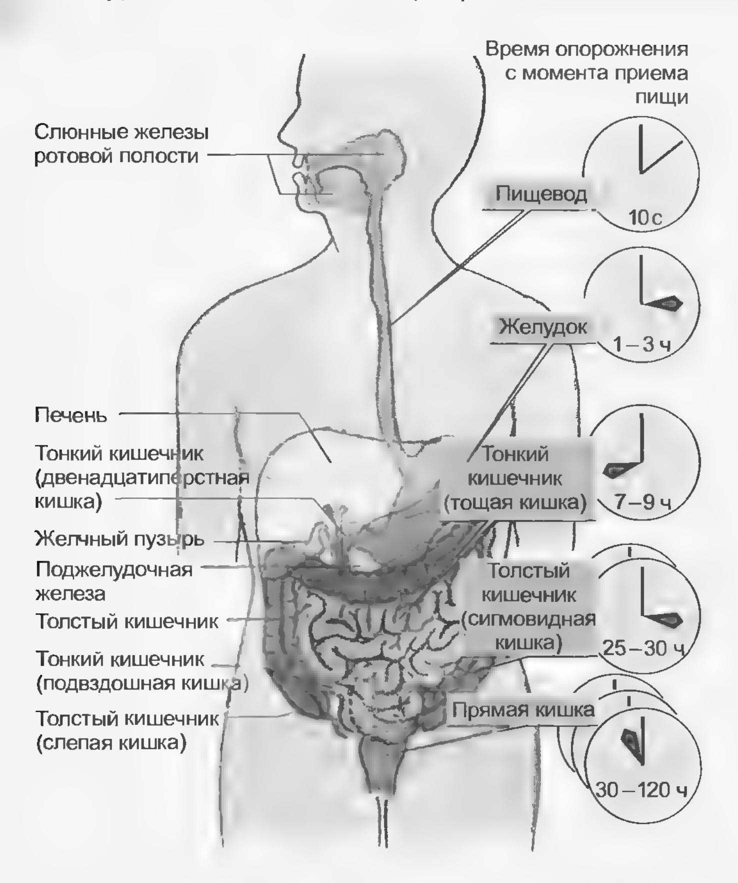


Рис. 102. Желудочно-кишечный тракт: общая схема строения и время прохождения пищи. Пища обрабатывается механически (рот, дистальный отдел желудка), перемешивается с пищеварительными соками и расщепляется химически. Продукты расщепления, а также вода, электролиты, витамины и микроэлементы всасываются (тонкий и толстый кишечник). Железы выделяют слизь (везде), ферменты (слюнные железы ротовой полости, железы в основании языка, железы желудка, поджелудочная железа, тонкий кишечник), ионы H^+ (желудок) и HCO_3^- (поджелудочная железа и др.). Печень поставляет желчь, необходимую для переваривания жиров, а также содержит продукты, подлежащие выведению из организма. Во всех отделах желудочно-кишечного тракта происходит перемещение содержимого в проксимально-дистальном направлении, при этом промежуточные места хранения делают возможным дискретный прием пищи (проксимальный отдел желудка) и опорожнение кишечного тракта (слепая кишка, восходящая часть ободочной кишки, прямая кишка). Время опорожнения имеет индивидуальные особенности и зависит прежде всего от состава пищи

но, большая часть железистой ткани находится под контролем нервной системы и гормонов. Поэтому для понимания процессов секреции важны процессы передачи сигналов, которые связывают нервные и гормональные сигналы с процессами секреции в клетках-мишенях.

Происходящее во рту, желудке и тонком кишечнике **переваривание** (ферментативный гидролиз белков, жиров и углеводов) является одной из основных функций пищеварительного тракта. Особенно интенсивные исследования процесса переваривания начались после того, как в 1856 г. французский физиолог Клод Бернар доказал, что сок поджелудочной железы способствует пищеварению. Для понимания механизмов переваривания пищи важно знать свойства участвующих в процессе переваривания **ферментов**, переход их в активное состояние из неактивных форм и механизмы регуляции их секреции. Кроме того, важно знать, как разные условия среды (значение pH в просвете желудочно-кишечного тракта, концентрация желчных солей) влияют на эффективность работы ферментов.

Так же как и секреция, **всасывание (реабсорбция)** подразумевает транспорт солей, воды и органических веществ (например, глюкозы и аминокислот) из просвета желудочно-кишечного тракта в кровь. В отличие от секреции, размеры реабсорбции определяются скорее количеством веществ, подлежащих всасыванию, чем нервными и гормональными сигналами. Реабсорбция ограничена определенными участками пищеварительного тракта: тонкий кишечник (питательные вещества, ионы и вода) и толстый кишечник (ионы и вода).

Желудочно-кишечный тракт является высокоинтегрированной, саморегулирующейся системой органов. После проглатывания пищи активность пищеварительного тракта, направленная на переваривание пищи и всасывание питательных веществ, хотя и находится под контролем ЦНС, но ни в коей мере не может регулироваться сознательно. Произвольно может контролироваться лишь дефекация (у взрослых). Такая высокая степень организации, охватывающая координацию моторных, секреторных, переваривающих и реабсорбционных механизмов, достигается с помощью нервных контролирующих и управляющих механизмов; знание их необходимо для понимания функций желудочно-кишечного тракта.

Резюме

1. Для жизни организма необходимы пища и вода. Пища содержит химическую энергию.

2. Пища является источником необходимых для организма веществ.

3. В желудочно-кишечном тракте жидкая внутренняя среда организма отделена от внешнего мира лишь очень тонким (20–40 мкм), но огромным по площади слоем эпителия (около 10 $м^2$), через который всасываются необходимые для организма вещества.

4. Пища обрабатывается механически и химически. Неиспользованные остатки выводятся из организма.

5. Координация всех процессов осуществляется гастроэнтеральной нервной системой, а также приходящими извне вегетативными нервами и многочисленными гормонами желудочно-кишечного тракта.

Вопросы для повторения

1. Какие жизненно важные процессы в организме невозможны без химической энергии, поступающей с пищей?

2. Назовите основные этапы обработки пищи в желудочно-кишечном тракте.

3. Расскажите о строении желудочно-кишечного тракта.

4. Расскажите об основных процессах, происходящих в желудочно-кишечном тракте.



ГЛАВА

МОТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

103.1. МУСКУЛАТУРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ЕЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Стенка желудочно-кишечного тракта состоит из трех слоев гладкой мускулатуры: слоя продольной мускулатуры, слоя кольцевой мускулатуры, а также мышечной пластинки слизистой оболочки (lamina muscularis mucosae). Клетки каждого из этих слоев образуют пучки, которые работают как механические и электрические единицы. Мембранные потенциалы клеток гладких мышц демонстрируют медленные колебания; амплитуда и частота колебаний мембранного потенциала определяют тонус мышечных пучков в состоянии покоя и вызывают генерацию залпов потенциалов действия, которые отвечают за ритмические сокращения.

Мускулатура желудочно-кишечного тракта состоит из различных слоев (рис. 103.1). Снаружи проходит **слой продольной мускулатуры**, затем -- **слой кольцевой мускулатуры** и, наконец, внутренним является **мышечная пластинка слизистой оболочки** (lamina muscularis mucosae), которая отделяет субмукозный слой от мукозного. Гладкая мускулатура кишечника состоит из маленьких, веретенообразных клеток, формирующих **пучки** и образующих поперечные связи с соседними пучками. Внутри одного пучка клетки соединены друг с другом как механически, так и электрически. Благодаря таким электрическим контактам потенциалы действия распространяются (через межклеточные щелевые контакты: gap junctions) на весь пучок (а не на отдельные мышечные клетки).

Для мышечных клеток антрального отдела желудка и кишечника обычно характерны ритмические колебания мембранного потенциала (**медленные волны**) амплитудой 10 - 20 мВ и частотой 3 — 15 мин (рис. 103.2). В момент возникновения медленных волн мышечные

Кровеносные сосуды
Нервы
Брыжейка
Серозная оболочка
Слой продольной мускулатуры
Межмышечное нервное сплетение
Слой кольцевой мускулатуры
Подслизистое нервное сплетение
Складки Керкринга

Рис. 103.1. Строение стенки тонкого кишечника. Мышцы внешнего слоя продольной мускулатуры обеспечивают сокращение стенки кишечника. В результате стенка кишечника смещается относительно химуса (пищевой кашицы), что способствует его лучшему перемешиванию с пищеварительными соками. Кольцевая мускулатура сужает просвет кишечника, а мышечная пластинка слизистой оболочки (lamina muscularis mucosae) обеспечивает движение ворсинок. Нервную систему желудочно-кишечного тракта (гастроэнтеральную нервную систему) образуют два нервных сплетения: межмышечное нервное сплетение и подслизистое нервное сплетение. ЦНС способна оказывать влияние на работу нервной системы желудочно-кишечного тракта через симпатические и парасимпатические нервы, которые подходят к нервным сплетениям пишевой трубки. В нервных сплетениях начинаются афферентные висцеральные волокна, которые передают нервные импульсы в ЦНС. (Подобное устройство стенки наблюдается также в пищеводе, желудке, толстом кишечнике и прямой кишке.) Для ускорения присасывания поверхность слизистой оболочки тонкого кишечника увеличена за счет складок, ворсинок и щеточной каемки



Рис. 103.2. Мембранный потенциал клеток гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. (*1*) До тех пор пока волнообразно колеблющийся мембранный потенциал клеток гладкой мускулатуры (частота колебаний 10 $мин^{-1}$) остается ниже величины порогового потенциала (40 мВ), потенциалы действия (спайки) отсутствуют. (*2*) При вызванной (например, растяжением или ацетилхолином) деполяризации последовательность спайков генерируется каждый раз, когда пик волны мембранного потенциала превышает величину порогового потенциала. За такими последовательностями спайков следуют ритмические сокращения гладкой мускулатуры. (*3*) Спайки генерируются непрерывно, если минимальные значения колебаний мембранного потенциала лежат выше порогового значения. Развивается длительное сокращение. (*4*) Потенциалы действия не генерируются при сильных сдвигах мембранного потенциала в сторону деполяризации. (*5*) Гиперполяризация мембранного потенциала вызывает затухание медленных колебаний потенциала, и гладкая мускулатура полностью расслабляется

пучки частично сокращены, поэтому стенка этих отделов желудочно-кишечного тракта находится в тонусе; это происходит при отсутствии потенциалов действия. Когда мембранный потенциал достигает порогового значения и превышает его, происходит генерация потенциалов действия, следующих с небольшим интервалом друг за другом (**последовательность спайков**). Генерация потенциалов действия обусловлена Ca^{2+}-током (Ca^{2+}-каналы L-типа). Возрастание концентрации Ca^{2+} в цитозоле запускает **фазические сокращения**, которые особенно выражены в дистальном отделе желудка. Если величина мембранного потенциала покоя приближается к величине порогового потенциала (однако не достигает его; мембранный потенциал покоя сдвигается в сторону деполяризации), то потенциал медленных колебаний начинает регулярно превышать пороговое значение потенциала. В этом случае наблюдается периодичность в возникновении последовательностей спайков. Гладкая мускулатура сокращается каждый раз, когда генерируется последовательность спайков. Частота ритмических сокращений соответствует частоте медленных колебаний мебранного потенциала. Если же мембранный потенциал покоя клеток гладкой мускулатуры еще больше приближается к пороговому потенциалу, то возрастает длительность последовательностей спайков. Развивается **спазм** гладкой мускулатуры. Если же мембранный потенциал покоя сдвигается в сторону более отрицательных значений (в сторону гиперполяризации), то спайковая активность прекращается, а с ней прекращаются и ритмические сокращения. Если же мембрана гиперполяризуется еще больше, то снижается амплитуда медленных волн и мышечный тонус, что в конце концов ведет к **параличу гладких мышц (атонии)**. За счет каких ионных токов возникают колебания мембранного потенциала, пока не ясно, очевидно одно: нервная система не оказывает влияния на колебания мембранного потенциала. Клетки каждого пучка мускулатуры обладают одной, лишь им свойственной частотой медленных волн. Поскольку соседние пучки соединены друг с другом посредством электрических межклеточных контактов, то пучок с более высокой частотой волн (**водитель ритма**) будет навязывать эту частоту соседнему пучку с более низкой частотой. **Тоническое сокращение гладкой мускулатуры**, например проксимального отдела желудка, обусловлено открыванием Ca^{2+}-каналов другого типа, которые являются хемозависимыми, а не потенциалзависимыми.

103.2. ВИДЫ МОТОРИКИ

В желудочно-кишечном тракте встречаются спонтанные, фазически-ритмические (запускаемые клетками-водителями ритма) и длительно-тонические сокращения; оба типа могут встречаться в комбинации друг с другом. За счет ритмической моторики дистального отдела желудка и ритмической сегментации в кишечнике их содержимое механически измельчается и перемешивается. Ритмические сокращения становятся сильнее при растяжении стенки или под воздействием ацетилхолина. В результате прохождения волн сокращений, которым обычно предшествует расслабление, содержимое кишечника перемещается в направлении выхода из кишечника (перистальтика), в толстом кишечнике возможно движение в обратном направлении. Тоническое сокращение особенно выражено в проксимальном отделе желудка (функция хранения) и в сфинктерах (функция запирания), оно регулируется рефлекторно и гуморально (например, рефлекс расширения при наполнении). В промежутках между поступлениями пищи приблизительно каждые 90 мин от желудка до конца тонкого кишечника пробегает характерная волна перистальтики (голодная моторика (MMC — Migrating Motor Complex).

Моторика желудочно-кишечного тракта объединяет сокращение и расслабление гладкой мускулатуры. *Сокращение гладкой мускулатуры* ведет к перемешиванию и переработке содержимого пищеварительного тракта, к перемещению содержимого вдоль пищеварительной трубки или к блокированию дальнейшего продвижения в сфинктере. *Расслабление гладкой мускулатуры* является составной частью различных рефлексов: рефлекса расширения при наполнении (аккомодационный рефлекс) и перистальтического рефлекса.

103.2.1. Ритмическая сегментация и перистальтический рефлекс

В то время, как перистальтические волны наблюдаются во многих участках желудочно-кишечного тракта, в кишечнике обнаруживается так называемая ритмическая сегментация.

Ритмическая сегментация («стоячие волны») способствует перемешиванию содержимого кишечника. При этом сокращения и расслабления кольцевой мускулатуры сменяют друг друга. Они делят кишечник на небольшие сегменты, содержащие отдельные порции пищевой кашицы (химуса). Сокращения кольцевой мускулатуры возникают попеременно и асинхронно на разных участках тонкого кишечника. Сокращения продольной мускулатуры укорачивают сегмент кишечника, что ведет к смещению стенки кишечника относительно химуса (маятникообразные движения), а это в свою очередь обеспечивает перемешивание пищеварительных соков и пищевой кашицы.

Упорядоченная последовательность сокращений гладкой мускулатуры, распространяющихся в одном направлении на протяжении участка желудочно-кишечного тракта, обеспечивает перемещение его содержимого. Этот тип моторики желудочно-кишечного тракта называется **перистальтикой**. Сокращению гладкой мусулатуры на участке пищеварительного тракта предшествует ее расслабление. Такая организованная последовательность расслабления и сокращения гладкой мускулатуры называется **перистальтическим рефлексом**. Перистальтика обеспечивает перемещение со-

держимого кишечника из проксимальных отделов в дистальные. Перистальтические волны начинаются в определенных пейсмейкерных зонах желудка и кишечника.

103.2.2. Тонус и спазм

Наряду с ритмическими сокращениями существует также длительное тоническое сокращение. Практически все части желудочно-кишечного тракта находятся в некотором тонусе, однако полное тоническое сокращение свойственно лишь сфинктерам. **Сфинктеры**, например в привратнике желудка и в илеоцекальной заслонке, перекрывают просвет кишечника и блокируют перемещение пищевой кашицы, в результате перемешивание содержимого кишечника становится более интенсивным. Для проксимального отдела желудка характерно тоническое сокращение, а для дистального – напротив, ритмическое сокращение.

103.2.3. Рефлекс расширения при наполнении (аккомодационный рефлекс) обеспечивает объем

Даже во время фазы расслабления в проксимальном отделе желудка, в восходящей ободочной и в мышечных пучках прямой кишки обнаруживается некоторый тонус, снижение которого (находится под контролем нервной системы) позволяет мышечной трубке принимать большие объемы (хранение) без повышения давления внутри ее просвета за счет расширения при наполнении. Такой **рефлекс расширения при наполнении** может обеспечиваться при участии висцеральных афферентов и вегетативной нервной системой (например, в желудке) или осуществляться клетками нервных сплетений самого кишечника (например, восходящая ободочная кишка).

103.2.4. Мышечная активность между приемами пищи (голодная моторика)

Важной формой желудочно-кишечной моторики является **активность в промежутке между приемами пищи**, которая охватывает один за другим участки желудочно-кишечного тракта и движется в анальном направлении (голодная моторика). Голодная моторика состоит из сменяющихся фаз моторной активности и покоя в желудке и тонком кишечнике, возникающих через 4 – 5 ч после приема пищи и повторяющихся каждые 90 мин до нового приема пищи. Цикл состоит из фазы покоя, за которой следуют: фаза ритмической сегментации и, в заключение, короткая фаза интенсивной перистальтической активности. Перистальтика распространяется по всему пищеварительному тракту. Она может начинаться в проксимальном отделе желудка или двенадцатиперстной кишке. Новый цикл начинается, как только предыдущий достигнет конечного отдела подвздошной кишки.

Еще не ясно, как регулируются фазы голодной моторики и что ведет к их распространению вдоль желудочно-кишечного тракта. Частота циклов голодной моторики коррелирует с циклическими возрастаниями концентрации гормона **мотилина** в плазме крови (табл. 103.1), поэтому с большой долей вероятности можно считать, что мотилин запускает голодную мото-

Таблица 103.1

Свойства и действие важнейших белков и аминов желудочно-кишечного тракта

Агонист	Место синтеза	Число аминокислот	Активная последовательность	Стимулы к высвобождению	Действие	Клеточный сигнал
Гастрин	G-клетки в железе привратника и мукозном слое двенадцатиперстной кишки	34; 17; 5	С-концевой тетрапептид (G4) (-Trp-Met-Asp-Phe [NH_2])	Белки в желудке ↑ pH желудочного сока ↑ Активность блуждающего нерва Катехоламины ↓ Соматостатин	↑ Секреция HCl (через GRP-нейроны) ↑ Секреция пепсина ↑ Моторика желудка Трофическое – на эпителий желудка; похож на ХЦК	↑ Фосфолипаза С
Холецистокинин (ХЦК)	I-клетки в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке; нервные окончания	58; 33; 8	С-концевой октапептид (ССК8) (-Asp-Tyr-SO_3-Met-Gly-G4)	Жирные кислоты Аминокислоты и пептиды в двенадцатиперстной кишке ↓ Трипсин в двенадцатиперстной кишке	↑ Секреция ферментов поджелудочной железы (усиление действия ацетилхолина); усиливает действие секретина подобно гастрину ↑ Сокращение желчного пузыря; ↓ Секреция HCl; трофическое – на поджелудочную железу; стимулирует островковые клетки; «гормон сытости»	↑ Фосфолипаза С

Продолжение табл. 103.1

Агонист	Место синтеза	Число аминокислот	Активная последовательность	Стимулы к высвобождению	Действие	Клеточный сигнал
Секретин	S-клетки в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке	27	Весь пептид	↓ Значение pH в двенадцатиперстной кишке; желчные соли и жирные кислоты в двенадцатиперстной кишке	↑ Секреция HCO_3^- в поджелудочной железе ↑ Секреция желчных протоков ↓ Желчный пузырь; Транспорт NaCl ↓ Опорожнение желудка Антитрофическое на эпителий желудка	↑ Аденилатциклаза
ГИП (глюкозависимый инсулиносвобождающий пептид)	K-клетки в тощей кишке	42	Весь пептид	Жирные кислоты, аминокислоты и глюкоза в двенадцатиперстной кишке ↓ Значение pH в двенадцатиперстной кишке	↑ Секреция инсулина ↓ Секреция HCl ↓ Моторика желудка	↑ Аденилатциклаза
Энтероглюкагон	L-клетки в подвздошной и толстой кишке	39	Весь пептид	Жирные кислоты и глюкоза в подвздошной кишке	↓ Моторика желудка ↓ Моторика кишечника Трофическое на клетки крипт	↑ Аденилатциклаза и фосфолипаза С
ВИП (вазоактивный интестинальный пептид)	Нервные окончания	28	Весь пептид	Нейротрансмиттер	Похожее на секретин Расслабляет гладкую мускулатуру	↑ Аденилатциклаза
Соматостатин (СИГ)	D-клетки в островках Лангерганса и тонкий кишечник; нервные окончания	18 14	С-концевой пептид с 14 аминокислотами (SS14)	Жирные кислоты, глюкоза, белки и желчные соли в тонком кишечнике	↓ Секреция желудка ↓ Высвобождение гастрина ↓ Действие ХЦК Антитрофическое на эпителий желудка ↓ Активность блуждающего нерва ↓ Моторика ↓ Высвобождение мотилина и ВИП ↓ Абсорбция в тонком кишечнике	↑ Аденилатциклаза
Мотилин	М-клетки в двенадцатиперстной кишке	22	Весь пептид	Кислота, жирные кислоты, желчные кислоты в двенадцатиперстной кишке ↓ Соматостатин	↑ Моторика ↑ Опорожнение желудка	Пока не установлено
Нейротензин	N-клетки в подвздошной кишке	13	Весь пептид	Жирные кислоты в тонком кишечнике	↓ Секреция желудочного сока	↑ Фосфолипаза С ↑ Аденилатциклаза
ПП (панкреатический полипептид)	F-клетки в островках Лангерганса	36	Пока не установлено	Белки в тонком кишечнике; активность блуждающего нерва	↓ Секреция поджелудочной железы (ацинусы и протоки)	Пока не установлено

Окончание табл. 103.1

Агонист	Место синтеза	Число аминокислот	Активная последовательность	Стимулы к высвобождению	Действие	Клеточный сигнал
NPY (нейропептид Y)	Нервные окончания	36	Весь пептид	Нейротрансмиттер	Усиливает действие норадреналина	↑ Фосфолипаза С; ↓ Аденилатциклаза
		25			Тормозит действие кальмодулина	
Вещество P	Нервные окончания	11	С-конечный пентапептид (-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-[NH_2])	Нейротрансмиттер	Секреторный агонист; сокращение гладкой мускулатуры	↑ Фосфолипаза С
GRP (гастрин-рилизинг пептид, бомбезин)	Нервные окончания	27	С-конечный нонапептид	Нейротрансмиттер; ↑ Высвобождение ХЦК; ↑ Секреция ацинусов в поджелудочной железе	↑ Высвобождение гастрина	↑ Фосфолипаза С
Гистамин (H_2-рецепторы)	ECL-клетки желудочных желез; тучные клетки	Амин	Декарбоксилированный гистидин	↑ Активность блуждающего нерва	↑ Секрецию HCl; ↑ Секрецию пепсиногена	↑ Аденилатциклаза
Серотонин (5-OH-триптамин)	APUD-клетки во всем желудочно-кишечном тракте	Амин	Декарбоксилированный триптофан	Пока не установлено	↑ Холинергическую секретомоторную нервную активность	↑ Аденилатциклаза (предположительно)

рику. Возможно, голодная моторика выполняет **функцию чистильщика**, т.е. обеспечивает удаление остатков от предыдущего приема пищи (в том числе и непереваренных: например, осколки костей и др.) и подготавливает к приему новой порции пищи. По всей видимости, голодная моторика также принимает участие в контроле за размножением бактерий в тонком кишечнике, поскольку у пациентов с нарушенной голодной моторикой наблюдается чрезмерный рост бактерий.

103.3. ИННЕРВАЦИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Нейроны гастроэнтеральной нервной системы желудочно-кишечного тракта локализованы в стенке пищевода, желудка и кишечника. Они организованы в два больших сплетения: межмышечное нервное сплетение (plexus myentericus), расположенное между слоями продольной и кольцевой мускулатуры, и подслизистое мышечное сплетение (plexus submucosus), расположенное между слоем кольцевой мускулатуры и lamina muscularis mucosae. Оба сплетения иннервируют гладкую мускулатуру, кровеносные сосуды и клетки эпителия пищеварительной трубки. На клетки сплетений оказывают влияние эфферентные парасимпатические и симпатические нервы. Афферентные клетки нервных сплетений посылают импульсы к превертебральным ганглиям и в ЦНС.

Гастроэнтеральная нервная система желудочно-кишечного тракта включает тела нейронов, которые лежат в стенке пищеварительной трубки и образуют полные рефлекторные дуги, которые могут работать без влияния ЦНС. Дополнительно на нее оказывает воздействие вегетативная нервная система, а сама она посылает афферентные волокна в ЦНС. Различают два важных сплетения (см. рис. 103.1): **межмышечное нервное сплетение (сплетение Ауэрбаха, plexus myentericus)**, которое расположено между слоями продольной и кольцевой мускулатуры и которое непрерывно продолжается вдоль всего желудочно-кишечного тракта; **подслизистое нервное сплетение (сплетение Мейсснера, plexus submucosus)**, которое лежит в субмукозном слое. С одной стороны, оба сплетения связаны друг с другом, а с другой стороны, они напрямую посылают импульсы к гладкой мускулатуре пищеварительной трубки и к артериолам. Клетки эпителия иннервируются нейронами подслизистого нервного сплетения. Значение собственной нервной системы желудочно-кишечного тракта для обеспечения нормальной его функции лучше всего может быть проиллюстрировано на примере **болезни Гиршпрунга** - врожденного дефекта обоих нервных сплетений, расположенных обычно на коротком отрезке толстого кишечника. При отсутствии лечения младенцы не способны опорожнять кишечник, что приводит к массивному расширению толстого кишечника (megacolon congenitum; рис. 103.3). Хирургическое удаление поврежденного отрезка кишечника купирует нарушение.



Рис. 103.3. Нарушение моторной активности приводит к сужению просвета кишечника. На рентгеновском снимке младенца, лежащего на боку, видно, что в толстом кишечнике (наполненном рентгеноконтрастной «кашей») обнаруживается сужение в одном месте (красный круг), из-за этого проксимально расположенный кишечник сильно расширен. Диагноз, подтвержденный биопсией, — болезнь Гиршпрунга, или врожденный мегаколон (Megacolon congenitum). В основе такой врожденной патологии лежит нарушение функции клеток нервного сплетения в прямой кишке и в близком к ней толстом кишечнике (красный круг). В этом месте содержимое кишечника не перемещается далее, поэтому оно скапливается выше места сужения. Для лечения участок кишечника, в котором обнаружен дефект, должен быть удален хирургическим путем

Гистохимические исследования показали, что в желудочно-кишечном тракте имеются **три основных вида нейронов**, различающихся по типу медиатора: холинергические нейроны, адренергические нейроны, а также нейроны (NCNA-нейроны), которые по типу медиатора не являются холинергическими и адренергическими. **Холинергическими** являются как парасимпатические волокна, так и большинство нейронов сплетений, обслуживающих мускулатуру кишечника. Симпатические **адренергические волокна** начинаются в превертебральных ганглиях, где лежат тела их клеток. Адренергические волокна иннервируют нервные сплетения, кровеносные сосуды и клетки гладкой мускулатуры. **Пептидергические NCNA-нейроны** являются составной частью сплетения; часть из них — *возбуждающие*, а другая часть — *тормозные*. Аксоны возбуждающих нейронов содержат, например, в качестве медиатора пептид Р и опиоидные пептиды (динорфин или энкефалин), тогда как аксоны тормозных волокон содержат в качестве медиатора пептид ВИП, на действие которого аденозинтрифосфат (АТФ) оказывает модулирующее влияние. Использование таких разнообразных медиаторов позволяет оказывать специфическое действие на ткани-мишени (гладкая мускулатура, клетки эпителия), в которых, по сути дела, отсутствуют специализированные синаптические структуры, такие как моторная концевая пластинка в синапсе скелетной мускулатуры.

103.3.1. Рефлексы гастроэнтеральной нервной системы

Часть рефлексов желудочно-кишечного тракта является **эндогенными (локальными) рефлексами**, при которых афферентный нейрон активирует клетку нервного сплетения, иннервирующую расположенные рядом с ней клетки гладких мышц.

Воздействие на гладкомышечные клетки может быть возбуждающим или тормозным в зависимости от того, какой тип нейрона сплетения оказывается активированным (рис. 103.4, *2*, *3*). Осуществление других рефлексов вовлекает моторные нейроны, расположенные проксимальнее или дистальнее места стимуляции. При **перистальтическом рефлексе** (например, в результате растяжения стенки пищеварительной трубки) возбуждается сенсорный нейрон (рис. 103.4, *1*), который через тормозной интернейрон оказывает тормозное действие на продольную мускулатуру отделов пищеварительной трубки, лежащих проксимальнее, и растормаживающее действие на кольцевую мускулатуру (рис. 103.4, *4*); одновременно дистальнее через возбуждающий интернейрон активируется продольная мускулатура (происходит укорачивание пищевой трубки), а кольцевая мускулатура расслабляется (рис. 103.4, *5*). При перистальтическом рефлексе запускается сложная серия моторных событий, вызванная растяжением мышечной стенки пищеварительной трубки (например, пищевода; см. рис. 103.4)

Передвижение пищевого комка смещает место активации рефлекса дистальнее, что вновь перемещает пищевой комок, результатом чего является практически непрерывный транспорт в дистальном направлении.

103.3.2. Парасимпатическая, симпатическая иннервация и висцеральные афференты желудочно-кишечного тракта

Иннервация желудочно-кишечного тракта осуществляется с помощью вегетативной нервной системы (парасимпатическая и симпатическая иннервация — эфферентные нервы), а также висцеральных афферентов (афферентная иннервация). Парасимпатические преганглионарные волокна, иннервирующие большую часть пищеварительного тракта, приходят в составе блуждающих нервов (n. vagus) из продолговатого мозга и в составе тазовых нервов (nn. pelvici) из крестцового отдела спинного мозга. Парасимпатическая система посылает волокна к возбуждающим (холинергическим) и тормозным (пептидергическим) клеткам межмышечного нервного сплетения. Преганглионарные симпатические волокна начинаются от клеток, лежащих в боковых рогах гру-

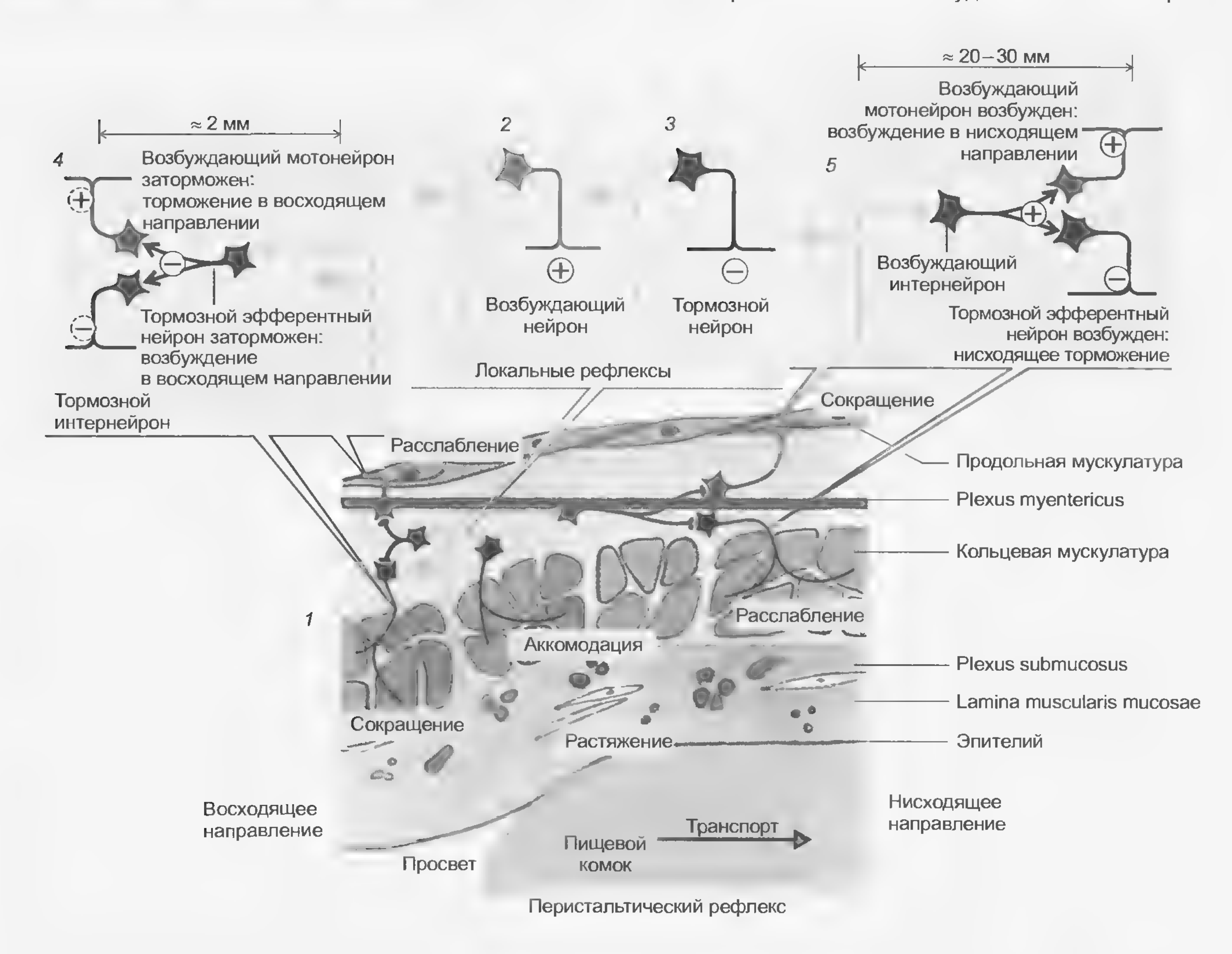


Рис. 103.4. Рефлекторные дуги рефлексов гастроэнтеральной нервной системы. Возбуждение афферентного нейрона (светло-зеленый) за счет химического или, как показано на фрагменте (*1*), механического стимула (растяжение стенки пищеварительной трубки за счет пищевого комка) активирует в простейшем случае только один возбуждающий (2) или только один тормозной моторный либо секреторный нейрон (*3*). Рефлексы гастроэнтеральной нервной системы протекают, как правило, по более сложным схемам переключения. При **перистальтическом рефлексе**, например, нейрон, который возбуждается при растяжении (светло-зеленый), возбуждает *в восходящем направлении* (*4*) тормозной интернейрон (фиолетовый), который в свою очередь: а) затормаживает возбуждающий мотонейрон (темно-зеленый), иннервирующий продольную мускулатуру; б) снимает торможение с тормозного мотонейрона (красный) кольцевой мускулатуры (сокращение). Одновременно *в нисходящем направлении* (*5*) активируется возбуждающий интернейрон (синий), который через возбуждающие или соответственно тормозные эфферентные нейроны в лежащей дистальнее части кишечника вызывает сокращение продольной мускулатуры и расслабление кольцевой мускулатуры

дино-поясничного отдела спинного мозга. Их аксоны иннервируют кровеносные сосуды кишечника или подходят к клеткам нервных сплетений, оказывая тормозное действие на их возбуждающие нейроны. Висцеральные афференты, начинающиеся в стенке желудочно-кишечного тракта проходят, в составе блуждающих нервов (n.vagus), в составе внутренностных нервов (nn. splanchnici) и тазовых нервов (nn. pelvici) к продолговатому мозгу, симпатическим ганглиям и к спинному мозгу. При участии симпатической и парасимпатической нервной системы протекает множество рефлексов желудочно-кишечного тракта, включая рефлекс расширения при наполнении и парез кишечника.

Хотя рефлекторные акты, осуществляемые нервными сплетениями желудочно-кишечного тракта, могут протекать независимо от влияния ЦНС, но они находятся под контролем ЦНС, что обеспечивает определенные преимущества:

расположенные далеко друг от друга части пищеварительного тракта могут быстро обмениваться информацией через центральную нервную систему (ЦНС) и тем самым координировать собственные функции;

функции пищеварительного тракта могут быть подчинены более важным интересам организма;

информация из желудочно-кишечного тракта может быть интегрирована на разных уровнях головного мозга, что, например в случае болей в животе, может даже вызывать осознанные ощущения.

Иннервация желудочно-кишечного тракта обеспечивается вегетативными нервами: парасимпатическими и симпатическими волокнами и, кроме того, афферентными волокнами — так называемыми висцеральными афферентами.

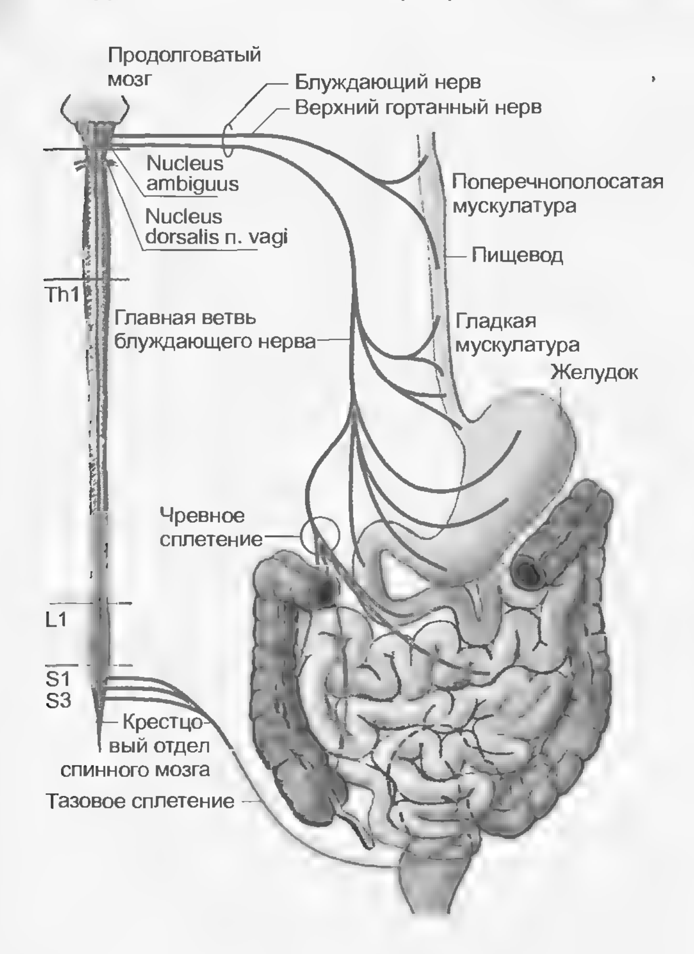


Рис. 103.5. Парасимпатическая иннервация желудочно-кишечного тракта

Влияние парасимпатической нервной системы

Парасимпатические нервы желудочно-кишечного тракта выходят из двух независимых отделов ЦНС (рис. 103.5). Нервы, обслуживающие пищевод, желудок, тонкий кишечник и восходящую ободочную кишку (а также поджелудочную железу, желчный пузырь и печень), берут свое начало от нейронов продолговатого мозга (medulla oblongata), аксоны которых образуют блуждающий нерв (n. vagus), тогда как иннервация остальных отделов желудочно-кишечного тракта начинается от нейронов *крестцового отдела спинного мозга*, аксоны которых образуют тазоные нервы (nn. pelvici).

Во всем пищеварительном тракте парасимпатические волокна активируют клетки-мишени через никотиновые холинергические рецепторы: один вид волокон образует синапсы на *холинергических возбуждающих*, а другой тип — на *пептидергических (NCNA) тормозных* клетках нервных сплетений (рис. 103.6).

Симпатическая иннервация желудочно-кишечного тракта

Преганглионарные холинергические нейроны симпатической нервной системы лежат в интермедиолатеральных столбах **грудного и поясничного отделов спинного мозга** (рис. 103.7). Аксоны нейронов симпатической нервной системы выходят из спинного мозга через передние корешки и проходят в составе внутренностных нервов (nn. splanchnici) к *верхнему шейному ганглию* и к *превертебральным ганглиям*. Там происходит переключение на постганглионарные норадренер-

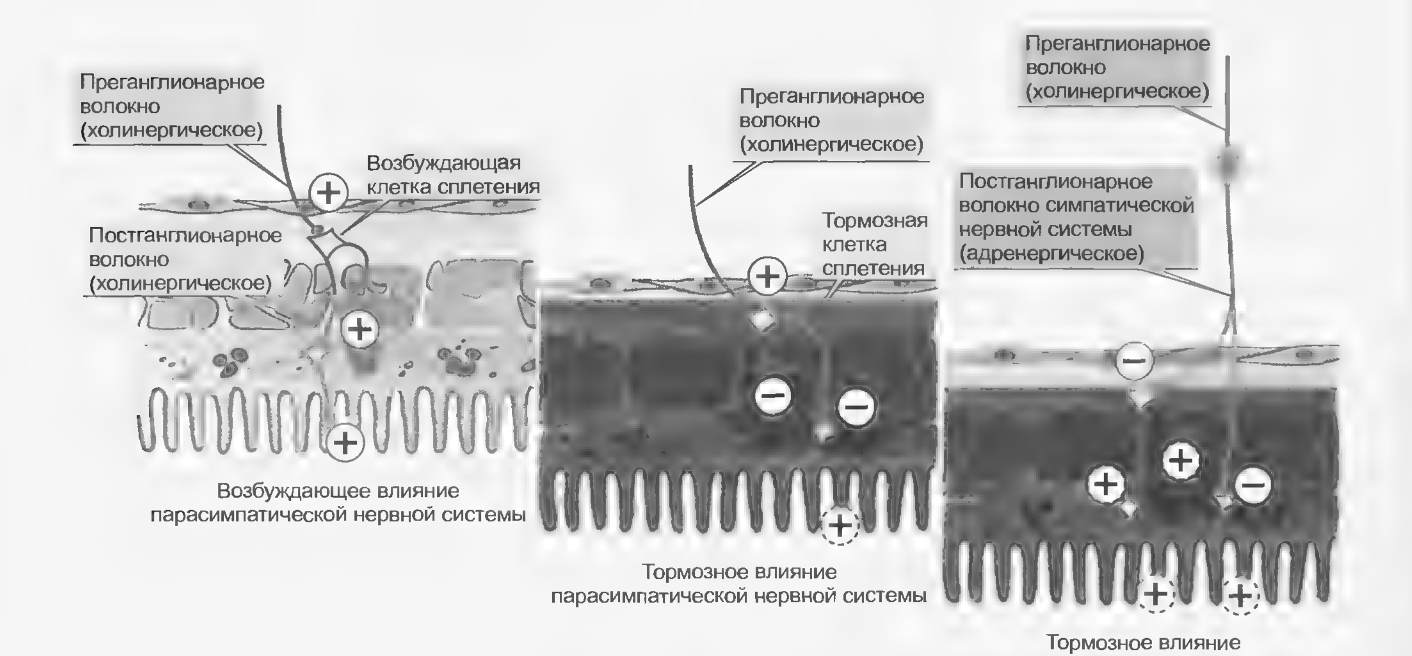


Рис. 103.6. Иннервация желудочно-кишечного тракта вегетативной нервной системой. Аксоны преганглионарных волокон парасимпатической нервной системы переключаются в межмышечном нервном сплетении на возбуждающие холинергические или тормозные нехолинергические неадренергические (NCNAергические) нейроны. Постганглионарные адренергические нейроны симпатической системы в большинстве случаев оказывают тормозное действие на нейроны сплетения, которые стимулируют моторную и секреторную активность

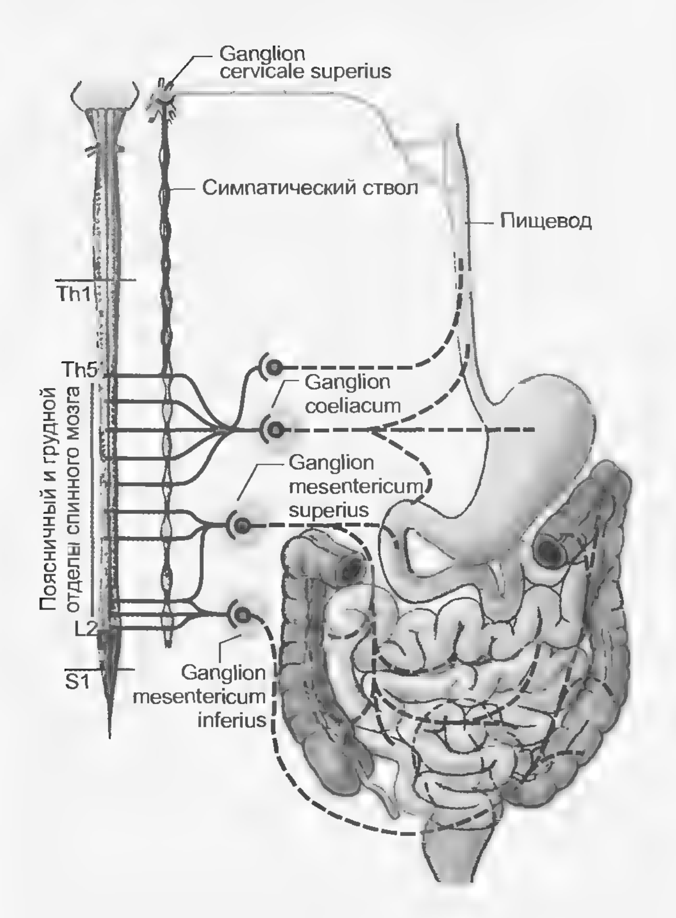


Рис. 103.7. Симпатическая иннервация желудочно-кишечного тракта

гические нейроны, аксоны которых образуют синапсы на холинергических возбуждающих клетках межмышечного сплетения и через α-рецепторы оказывают *тормозное* воздействие на эти клетки (см. рис. 103.6).

Афферентные висцеральные волокна

В нервах, обеспечивающих иннервацию желудочно-кишечного тракта, в процентном отношении больше афферентных волокон, чем эфферентных. **Окончания сенсорных нервов** являются неспециализированными рецепторами. Одна группа нервных окончаний локализуется в соединительной ткани мукозной оболочки рядом с мышечным слоем слизистой оболочки. Предполагается, что они выполняют функцию хеморецепторов, но пока не ясно, какие из реабсорбируемых в кишечнике веществ активируют эти рецепторы. Возможно, в их активации принимают участие пептидные гормоны (паракринное действие). Другая группа нервных окончаний лежит внутри мышечного слоя и обладает свойствами механорецепторов. Они реагируют на механические изменения, которые связаны с сокращением и растяжением стенки пищеварительной трубки. Афферентные нервные волокна идут от желудочно-кишечного тракта либо в составе нервов симпатической или парасимпатической нервной системы. Некоторые афферентные волокна, идущие в составе симпатических нервов, образуют в превертебральных ганглиях синапсы. Большая же часть афферентов проходит через пре- и паравертебральные ганглии без переключения (рис. 103.8). Нейроны афферентных волокон лежат в чувствительных **спинальных ганглиях задних корешков спинного мозга**, и их волокна входят в спинной мозг через задние корешки. Афферентные волокна, которые проходят в составе блуждающего нерва, образуют афферентное звено **рефлексов желудочно-кишечного тракта, протекающих при участии блуждающего парасимпатического нерва**. Данные рефлексы особенно важны для координации моторной функции пищевода и проксимального отдела желудка. Чувствительные нейроны, аксоны которых идут в составе блуждающего нерва, локализованы в ganglion nodosum. Они образуют связи с нейронами ядра одиночного пути (tractus solitarius; рис. 103.9). Передаваемая ими информация достигает преганглионарные парасимпатические клетки, локализованные в дорсальном ядре блуждающего нерва (nucleus dorsalis n. vagi;

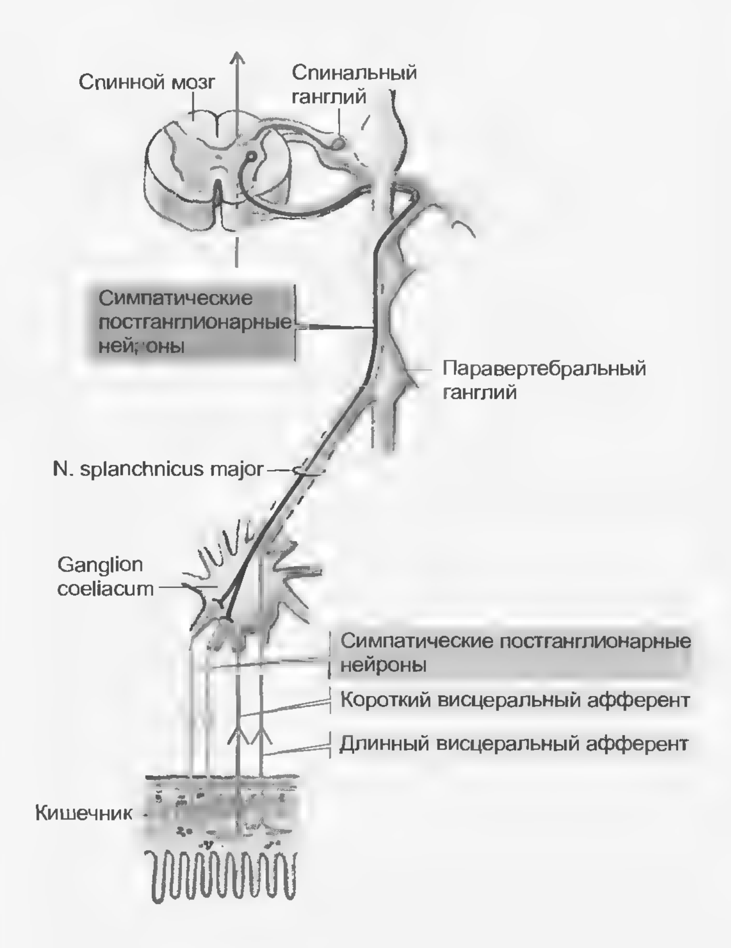


Рис. 103.8. Короткие и длинные висцеральные афференты. Длинные афферентные волокна (на рисунке показаны зеленым), тела клеток которых лежат в задних корешках спинального ганглия, проходят сквозь пре- и паравертебральные ганглии без переключения и попадают в спинной мозг, где они либо переключаются на нейроны восходящих или нисходящих путей, либо в том же сегменте спинного мозга переключаются на преганглионарные вегетативные нейроны, как в латеральном промежуточном сером веществе (substantia intermediolateralis) грудного отдела спинного мозга. У коротких афферентов рефлекторная дуга замыкается за счет того, что переключение на эфферентные симпатические нейроны осуществляется уже в симпатических ганглиях

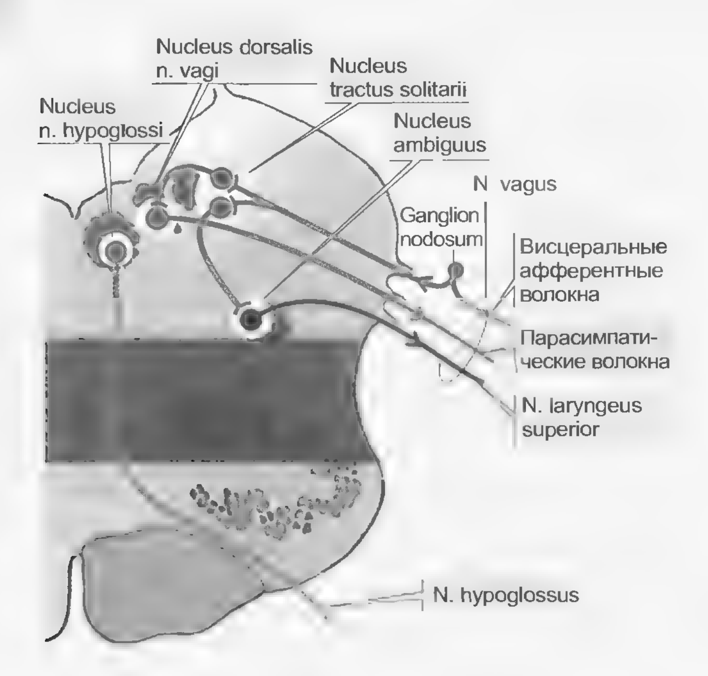


Рис. 103.9. Переключение рефлексов в продолговатом мозге. Тела клеток висцеральных афферентов, проходящих в составе блуждающих нервов, лежат в ganglion nodosum. Нейроны, лежащие в ganglion nodosum, образуют связи с клетками ядра одиночного пути (nucleus tractus solitarii). Аксоны нейронов ядра одиночного пучка в свою очередь могут заканчиваться либо в дорсальном ядре блуждающего нерва (nucleus dorsalis n. vagus; парасимпатические ядра блуждающего нерва), либо в двойном ядре (nucleus ambiguous; соматические волокна верхнего гортанного нерва, n. laryngeus superior)

см. рис. 103.9). Афферентные волокна, которые в том числе проходят в составе тазовых нервов (nn. pelvici), принимают участие в рефлексе дефекации.

103.3.3. Центральный контроль за осуществлением рефлексов желудочно-кишечного тракта

Важнейшие рефлексы желудочно-кишечного тракта, осуществляемые при участии ЦНС, будут обсуждаться при рассмотрении различных отделов пищеварительного тракта. В общих чертах рефлексы желудочно-кишечного тракта разделяют на висцеро-висцеральные (ваго-вагальные, локальные рефлексы тонкого кишечника, локальные рефлексы толстого кишечника и энтерогастральные рефлексы) и на более сложные рефлексы, в осуществлении которых принимают участие как соматическая, так и вегетативная нервная система (например, жевательный, глотательный, рвотный и дефекационный рефлексы). Висцеро-висцеральные рефлексы обеспечивают координацию передвижения пищевого комка по всему желудочно-кишечному тракту, задействованы в осуществлении рефлекторного пареза кишечника и обеспечивают координацию рефлекторных ответов между удаленными друг от друга отрезками пищеварительного тракта, такими как глотка и желудок (например, рефлекторная релаксация).

Резюме

1. Стенка желудочно-кишечного тракта состоит из трех слоев гладкой мускулатуры: слоя продольной мускулатуры, слоя кольцевой мускулатуры, а также мышечной пластинки слизистой оболочки.

2. Клетки каждого из этих слоев образуют пучки, которые работают как механические и электрические единицы.

3. Мембранные потенциалы клеток гладких мышц демонстрируют медленные колебания; амплитуда и частота колебаний мембранного потенциала определяют тонус мышечных пучков в состоянии покоя и вызывают генерацию залпов потенциалов действия, которые отвечают за ритмические сокращения.

4. В желудочно-кишечном тракте встречаются спонтанные, фазически-ритмические (запускаемые клетками-водителями ритма) и длительно-тонические сокращения: оба типа могут встречаться в комбинации друг с другом. За счет ритмической моторики дистального отдела желудка и ритмической сегментации в кишечнике их содержимое механически измельчается и перемешивается. Ритмические сокращения становятся сильнее при растяжении стенки или под воздействием ацетилхолина.

5. В результате прохождения волн сокращений, которым обычно предшествует расслабление, содержимое кишечника перемещается в направлении выхода из кишечника (перистальтика), в толстом кишечнике возможно движение в обратном направлении.

6. Тоническое сокращение особенно выражено в проксимальном отделе желудка (функция хранения) и в сфинкерах (функция запирания); оно регулируется рефлекторно и гуморально (например, рефлекс расширения при наполнении).

7. В промежутках между поступлениями пищи приблизительно каждые 90 мин от желудка до конца тонкого кишечника пробегает характерная волна перистальтики (голодная моторика).

8. Нейроны гастроэнтеральной нервной системы тракта локализованы в стенке пищевода, желудка и кишечника и организованы в два больших сплетения.

9. Межмышечное нервное сплетение (plexus myentericus) расположено между слоями продольной и кольцевой мускулатуры, а подслизистое мышечное сплетение (plexus submucosus) расположено между слоем кольцевой мускулатуры и lamina muscularis mucosae

10. Оба сплетения иннервируют гладкую мускулатуру, кровеносные сосуды и клетки эпителия пищеварительной трубки.

На сплетения оказывают влияние эфферентные парасимпатические и симпатические нервы, а они посылают афферентные импульсы к превертебральным ганглиям и в ЦНС.

11. Иннервация желудочно-кишечного тракта осуществляется с помощью вегетативной нервной системы (парасимпатическая и симпатическая иннервация – эфферентные нервы), а также висцеральных афферентов (афферентная иннервация).

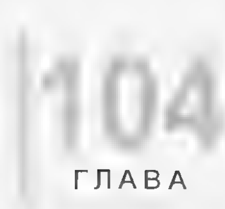
12. Парасимпатические преганглионарные волокна, иннервирующие большую часть пищеварительного тракта, приходят в составе блуждающих нервов (nn. vagus) из продолговатого мозга и в составе тазовых нервов (nn. pelvici) из крестцового отдела спинного мозга. Парасимпатическая система посылает волокна к возбуждающим (холинергическим) и тормозным (нейтидергическим) клеткам межмышечного нервного сплетения.

13. Преганглионарные симпатические волокна начинаются от клеток, лежащих в боковых рогах грудино-поясничного отдела спинного мозга. Их аксоны иннервируют кровеносные сосуды кишечника или подходят к клеткам нервных сплетений, оказывая тормозное действие на их возбуждающие нейроны.

14. При участии симпатической и парасимпатической нервной системы протекает множество рефлексов желудочно-кишечного тракта, включая рефлекс расширения при наполнении и парез кишечника.

Вопросы для повторения

1. Детально расскажите о структуре стенки желудочно-кишечного тракта.
2. Расскажите о колебаниях мембранного потенциала мышечных клеток и его механизме и связи с сокращениями гладких мышц.
3. К каким процессам приводит сокращение гладких мышц или их расслабление?
4. Расскажите о тонусе и спазме.
5. Расскажите о рефлексе расширения при наполнении (аккомодационном рефлексе).
6. Расскажите о голодной моторике.
7. Расскажите о гастроэнтеральной нервной системе желудочно-кишечного тракта.
8. Какие три типа нейронов в желудочно-кишечном тракте вы знаете? Расскажите о них.
9. Расскажите о рефлексах гастроэнтеральной нервной системы.
10. Рефлекторные акты, осуществляемые нервными сплетениями желудочно-кишечного тракта, могут протекать независимо от влияния ЦНС, но они находятся под контролем ЦНС. Какие это дает преимущества?
11. Расскажите о влиянии парасимпатической нервной системы.
12. Расскажите о роли симпатической иннервации желудочно-кишечного тракта.
13. Расскажите об афферентных висцеральных волокнах, обеспечивающих иннервацию желудочно-кишечного тракта и их функциях.
14. Как происходит центральный контроль за осуществлением рефлексов желудочно-кишечного тракта?



104 ГЛАВА ЭКЗОКРИННАЯ СЕКРЕЦИЯ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

Секреты пищеварительного тракта — пищеварительные соки — поставляют ферменты для переваривания пищи, а также слизь, которая защищает поверхность эпителия и образует смазочную пленку для твердых составляющих пищи. Кроме того, пищеварительные соки поставляют жидкость, в которой растворяется принятая пища, за счет этого она становится доступной для действия пищеварительных ферментов, а продукты гидролиза — для всасывания. Некоторые железы выделяют секрет непрерывно, однако для большинства пищеварительных желез необходима активация, что обеспечивается нервной или гуморальной регуляцией.

104.1. МЕСТА СЕКРЕЦИИ

По сложности строения в желудочно-кишечном тракте различают четыре типа желез:

1) **бокаловидные клетки** являются эпителиальными клетками, которые специализируются на выделении слизи на поверхность эпителия. Миллионы таких клеток разбросаны в пищеварительном тракте между обычными эпителиальными клетками (рис. 104.1);

2) **секреторные крипты** представляют собой эпителиальные ниши, которые встречаются в тонком кишечнике (*крипты Либеркюна*) и в толстом кишечнике (*крипты толстого кишечника*). Крипты выстланы эпителиальными клетками, которые образуют ферменты, мигрируют к вершине ворсинок и слущиваются в просвет пищеварительной трубки. Некоторые из этих клеток секретируют слизь, а другие – воду и соли;

3) **простые трубчатые железы**, встречающиеся в желудке, начинаются глубоко в слизистой оболочке, однако достигают поверхности слизистой без промежуточного переключения в выводящий проток;

4) **сложные железы** представляют собой специализированные органы, строение которых соответствует их секреторным задачам. К этой группе принадлежат большие слюнные железы, железы в стенке пищевода, железы Бруннера в кишечнике, поджелудочная железа (панкреатическая железа) и печень. В сложных железах *первичный секрет* образуется в специализированных структурах, называемых ацинусами, или **секреторными конечными участками**. Первичный секрет отводится по разветвленной системе каналов к просвету пищеварительной трубки, при этом состав секрета модифицируется клетками эпителия **протока железы**.



а



б

Рис. 104.1. Бокаловидные клетки. Снимок а сделан с помощью сканирующего электронного микроскопа, снимок *б* — обычного электронного микроскопа. Видна бокаловидная клетка тонкого кишечника, которая взрывоподобно выбрасывает секрет (слизь) в просвет. Бокаловидные клетки окружены эпителиальными клетками, плотно покрытыми щеточной каемкой (фотография а из Nilson: Fortscr. Med. 104, 1986, фотография *б* из Young J.A., Cook D.L., Conigrave A.D., Murphy C.R. Gastrointestinal physiology. — Sidney: Rainforest, 1991)

104.2. ВЫДЕЛЯЕТСЯ СОЛЬ, А ЗА НЕЙ СЛЕДУЕТ ВОДА

Выделение жидкости может обеспечиваться напрямую за счет активного транспорта катионов K^+, при этом ионы K^+ накапливаются в клетке благодаря расположенному на базолатеральной мембране Na^+/K^+-насосу, а через каналы выходит из клетки в просвет пищеварительной трубки. Обычно с помощью вторично активного транспорта в клетке накапливаются анионы (HCO_3^- или Cl^-), которые затем выходят из клетки пассивно в просвет пищеварительной трубки. Движущая сила вторично активного транспорта обеспечивается за счет работы Na^+/K^+-насоса (Na^+/K^+-АТФазы), в результате работы которой внутриклеточная концентрация ионов Na^+ снижается. Белки-переносчики за счет электрохимического градиента катионов Na^+ обеспечивают одновременный перенос катионов Na^+ и анионов Cl^- в клетку (симпорт $Na^+/K^+/2Cl^-$) или обмен ионов Na^+ на ионы H^+ (антипорт).

Встроенные в люминальную и базолатеральную мембрану белки-переносчики, а также состав липидов этих мембран определяют полярность эпителия. Пожалуй, важнейшим фактором, определяющим полярность эпителия, является наличие в базолатеральной мембране клеток секретирующего эпителия Na^+/K^+-АТФазы (Na^+/K^+-насос), чувствительной к оубаину. Na^+/K^+-АТФаза превращает химическую энергию АТФ в электрохимические градиенты катионов Na^+ и K^+, направленные в клетку или из клетки соответственно (**первично активный транспорт**). Энергия этих градиентов может быть вторично использована для того, чтобы транспортировать другие молекулы и ионы активно через клеточную мембрану против их электрохимического градиента (**вторично активный транспорт**). Для этого необходимы специализированные транспортные белки, так называемые **переносчики**, которые либо обеспечивают одновременный перенос ионов Na^+ в клетку вместе с другими молекулами или ионами (симпорт), либо осуществляют обмен ионов Na^+ на другие молекулы или ионы (антипорт). Секреция ионов в просвет пищеварительной трубки порождает осмотические градиенты, поэтому вода следует за ионами.

104.2.1. Активная секреция калия

В клетках эпителия ионы K^+ активно накапливаются с помощью расположенного в базолатеральной мембране Na^+/K^+-насоса, а ионы Na^+ «выкачиваются» из клетки. В эпителии, в котором не происходит секреция ионов K^+, K^+-каналы находятся там же, где расположен насос (вторичное использование ионов K^+ на базолатеральной мембране; см. рис. 104.3 и 104.5). Простой механизм секреции K^+ может быть обеспечен встраиванием многочисленных K^+-каналов в люминальную мембрану (вместо базолатеральной), т.е. в мембрану

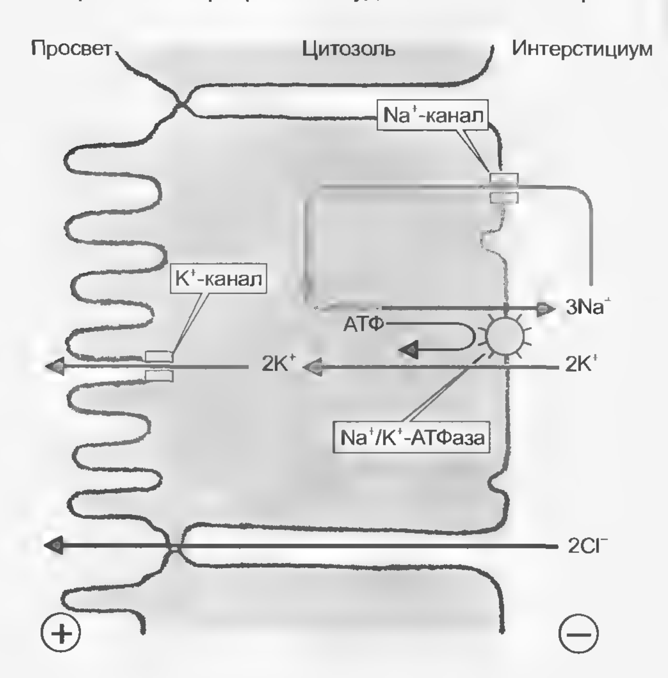


Рис. 104.2. Трансэпителиальная секреция KCl. Локализованная в базолатеральной клеточной мембране Na^+/K^+-АТФаза при использовании одного моля АТФ «выкачивает» из клетки три моля ионов Na^+ и «закачивает» в клетку два моля ионов K^+. В то время как ионы Na^+ входят в клетку через Na^+-каналы, расположенные в базолатеральной мембране, ионы K^+ покидают клетку через K^+-каналы, локализованные в люминальной мембране. В результате перемещения ионов K^+ через эпителий устанавливается положительный в просвете пищеварительной трубки трансэпителиальный потенциал, в результате анионы Cl^- межклеточно (через плотные контакты между эпителиальными клетками) тоже устремляются в просвет пищеварительной трубки. Как показывают стехиометрические значения на рисунке, на один моль АТФ выделяется два моля ионов K^+

эпителиальной клетки со стороны просвета пищеварительной трубки. В таком случае накопленные в клетке ионы K^+ выходят в просвет пищеварительной трубки (пассивно; рис. 104.2), а анионы следуют за катионами K^+, в результате возникает осмотический градиент, поэтому вода выделяется в просвет пищеварительной трубки.

104.2.2. Секреция ионов Cl^- и HCO_3^-

Большинство секретирующих эпителиальных клеток сначала выделяют анион (Cl^- или HCO_3^-). Движущей силой этого транспорта является электрохимический градиент ионов Na^+, направленный из экстраклеточного пространства в клетку, который устанавливается благодаря механизму первично активного транспорта, осуществляемого Na^+/K^+-насосом. Потенциальная энергия градиента ионов Na^+ используется белками-переносчиками, причем ион Na^+ переносится через клеточную мембрану в клетку вместе с другим ионом или молекулой (симпорт) или обменивается на другой ион или молекулу (антипорт).

Для **секреции анионов HCO_3^-** (например, в протоках поджелудочной железы, в железах Бруннера или в желчных протоках) необходим Na^+/H^+-обменник в ба-

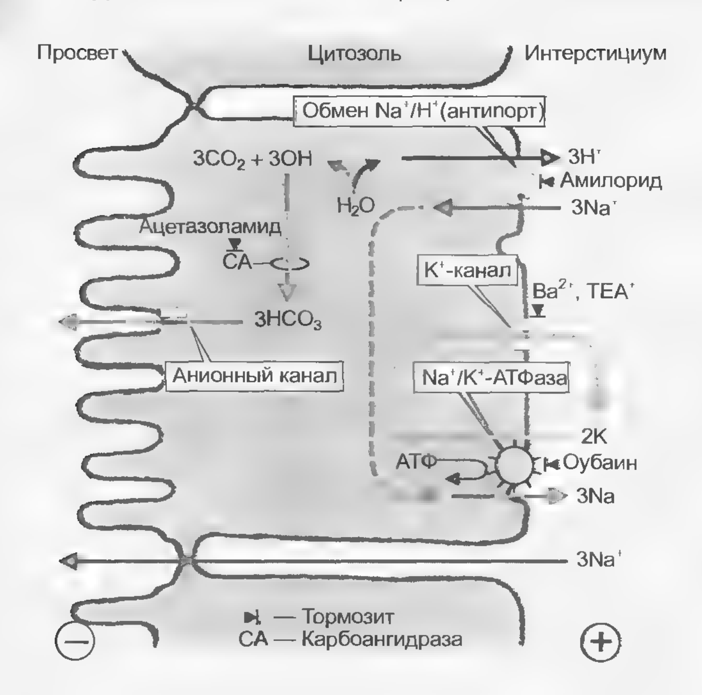


Рис. 104.3. Трансэпителиальная секреция $NaHCO_3$ становится возможной тогда, когда ионы H^+ активно выводятся из клетки через базолатеральную мембрану. За это отвечает белок-переносчик, который по механизму вторично активного транспорта обеспечивает перенос ионов H^+ (Na^+/H^+-антипорт). Движущая сила этого процесса — химический градиент Na^+, поддерживаемый Na^+/K^+-АТФазой. (В отличие от рис. 104.2, через базолатеральную мембрану из клетки через K^+-каналы выходят ионы K^+, поступающие в клетку в результате работы Na^+/K^+-АТФазы.) На каждый ион H^+, покидающий клетку, остается один ион OH^-, который связывается с CO_2, образуя HCO_3. Эта реакция катализируется карбоангидразой. Анион HCO_3^- диффундирует через анионные каналы в просвет протока, что приводит к возникновению трансэпителиального потенциала, при котором жидкость в просвете протока заряжена отрицательно по отношению к интерстицию. Под действием такого трансэпителиального потенциала ионы Na^+ через плотные контакты между клетками устремляются в просвет протока. Количественный баланс показывает, что на секрецию трех молей $NaHCO_3$ затрачивается один моль АТФ

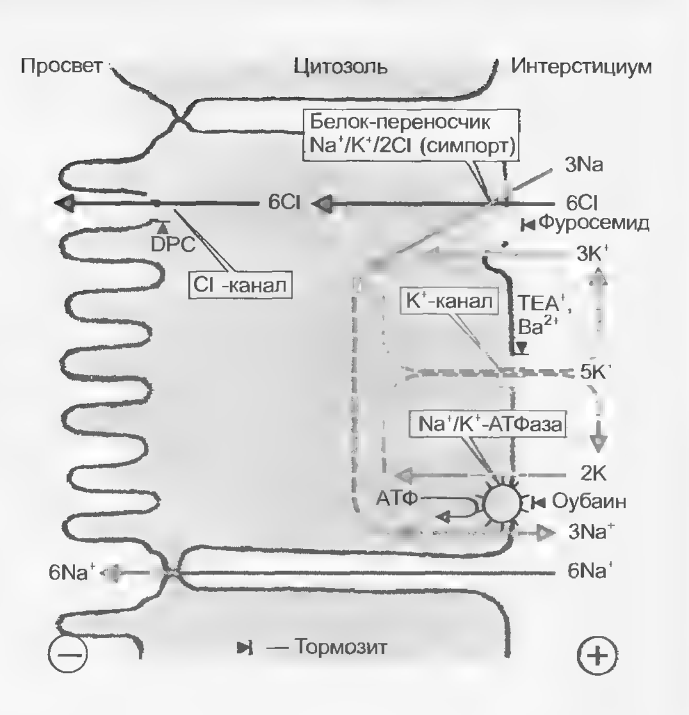


Рис. 104.4. Трансэпителиальная секреция NaCl требует активного накопления анионов Cl^- в клетке. В желудочно-кишечном тракте за это отвечают по крайней мере два механизма (см. также рис. 104.5), для одного из которых необходим локализованный в базолатеральной мембране переносчик, обеспечивающий одновременный перенос $Na^+/2Cl^-/K^+$ через мембрану (симпорт). Он работает под действием химического градиента Na^+, который в свою очередь поддерживается Na^+/K^+-АТФазой. В то время как ионы K^+ попадают в клетку как за счет механизма симпорта, так и посредством Na^+/K^+-АТФазы, и выходят из клетки через базолатеральную мембрану, Cl^- покидает клетку через каналы, локализованные в люминальной мембране. Вероятность их открытия повышается благодаря цАМФ (тонкий кишечник) или цитозольному Ca^{2+} (концевые отделы желез, ацинусы). Возникает трансэпителиальный потенциал, отрицательный в просвете протока, обеспечивающий межклеточную секрецию ионов Na^+. Количественный баланс показывает, что на один моль АТФ выделяется шесть молей NaCl

золатеральной клеточной мембране (рис. 104.3). Ионы H^+ с помощью вторично активного транспорта выводятся из клетки, в результате в ней остаются ионы OH^-, которые взаимодействуют с CO_2 с образованием аниона HCO_3^-. В роли катализатора в этом процессе выступает карбоангидраза. Образовавшийся анион HCO_3 выходит из клетки в направлении просвета желудочно-кишечного тракта либо через канал (см. рис. 104.3), либо с помощью белка-переносчика, осуществляющего обмен Cl^-/HCO_3^- (см. рис. 109.3). По всей вероятности, в протоке поджелудочной железы активны оба механизма.

Похожий механизм отвечает за первичную **секрецию аниона Cl^-**, за счет которой возникают движущие силы процесса выделения жидкости в концевых отделах слюнных желез рта, в ацинусах поджелудочной железы, а также в слезных железах. Вместо Na^+/H^+-обменника в *базолатеральной мембране* эпителиальных клеток этих органов локализован переносчик, обеспечивающий сопряженный перенос $Na^+/K^+/2Cl^-$ (*симпорт*; рис. 104.4). Этот переносчик использует градиент Na^+ для (вторично активного) накопления анионов Cl^- в клетке.

Из клетки анионы Cl^- могут пассивно выходить через ионные каналы люминальной мембраны в просвет протока железы. При этом в просвете протока возникает отрицательный трансэпителиальный потенциал, и ион Na^+ устремляется в просвет потока: в данном случае через плотные контакты между клетками (межклеточный транспорт).

Высокая концентрация хлорида натрия в просвете протока стимулирует ток воды благодаря осмотическому градиенту. Иной механизм секреции наблюдается в клетках ацинуса поджелудочной железы, которые обладают двумя переносчиками, локализованными в базолатеральной мембране и обеспечивающими ионные обмены Na^+/H^+ и Cl^-/HCO_3^- (антипорт; рис. 104.5).

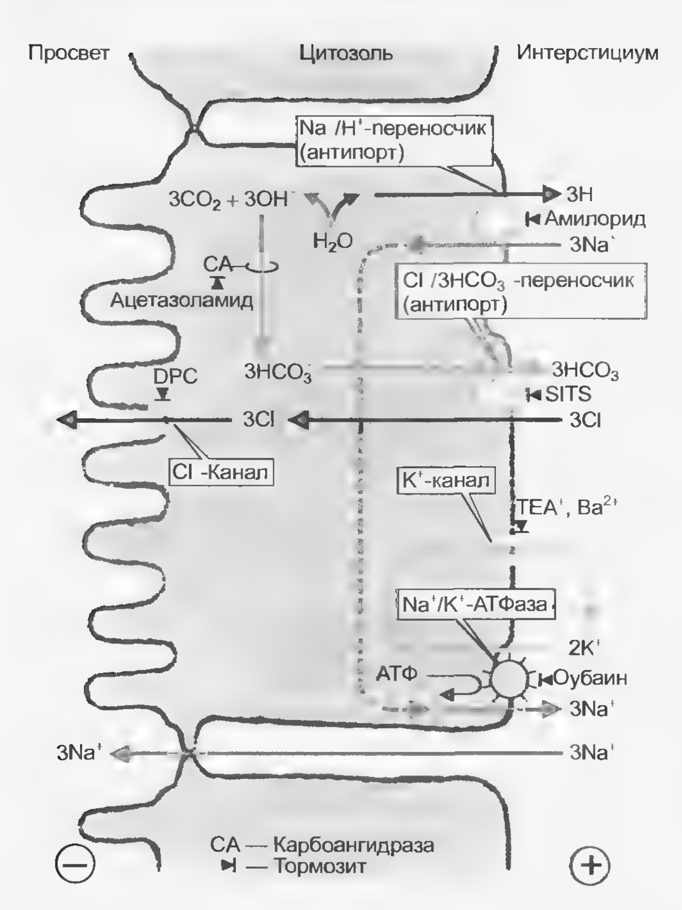


Рис. 104.5. Трансэпителиальная секреция NaCl (см. также рис. 104.4) может начинаться и с того, что с помощью базолатерального Na^+/H^+-обменника (как на рис. 104.3) ионы HCO_3^- накапливаются в клетке. Однако позднее этот анион HCO_3^- (в отличие от рис. 104.3) покидает клетку с помощью Cl^-/HCO_3^--переносчика (антипорт), расположенного на базолатеральной мембране, ион Cl^- попадает в клетку. Через Cl^--каналы, расположенные в люминальной мембране, анионы Cl^- выходят из клетки в просвет протока. В результате в просвете протока устанавливается трансэпителиальный потенциал, при котором жидкость в просвете протока несет отрицательный заряд. Катион Na^+ под влиянием трансэпителиального потенциала устремляется в просвет протока. Энергетический баланс: здесь на один моль использованной АТФ выделяется три моля NaCl, т.е. в 2 раза меньше, чем в случае механизма, описанного на рис. 104.4 (DPC — дифениламинокарбоксилат; SITS — 4-ацетамино-4'-изотиоциан-2,2'-дисульфонстилбен)

104.3. СЕКРЕЦИЯ БЕЛКОВ

Определенные клетки синтезируют белки не только для собственных нужд, но и для секреции. Матричная РНК (мРНК) для синтеза экспортных белков несет не только информацию об аминокислотной последовательности белка, но и о включенной вначале сигнальной последовательности аминокислот. Сигнальная последовательность обеспечивает попадание синтезируемого на рибосоме белка в полости шероховатого эндоплазматического ретикулума (RER). После отщепления сигнальной последовательности аминокислот белок попадает в комплекс Гольджи и, наконец, — в конденсирующие вакуоли и зрелые запасающие гранулы. При необходимости он выбрасывается из клетки в результате экзоцитоза.

104.3.1. Синтез, упаковка и экзоцитоз белков

Первый этап любого синтеза белка — поступление аминокислот в базолатеральную часть клетки. С помощью аминоацил-тРНК-синтетазы аминокислоты прикрепляются к соответствующей транспортной РНК (тРНК), которая доставляет их к месту синтеза белка. Синтез белка осуществляется на **рибосомах**, которые «считывают» с матричной РНК (мРНК) информацию о последовательности аминокислот в белке (*трансляция*). Информационная РНК для белка, предназначенного на экспорт (или для встраивания в клеточную мембрану), несет не только информацию о последовательности аминокислот пептидной цепочки, но и подключенную в начале мРНК информацию о **сигнальной последовательности аминокислот (сигнальный пептид)**. Длина сигнального пептида составляет около

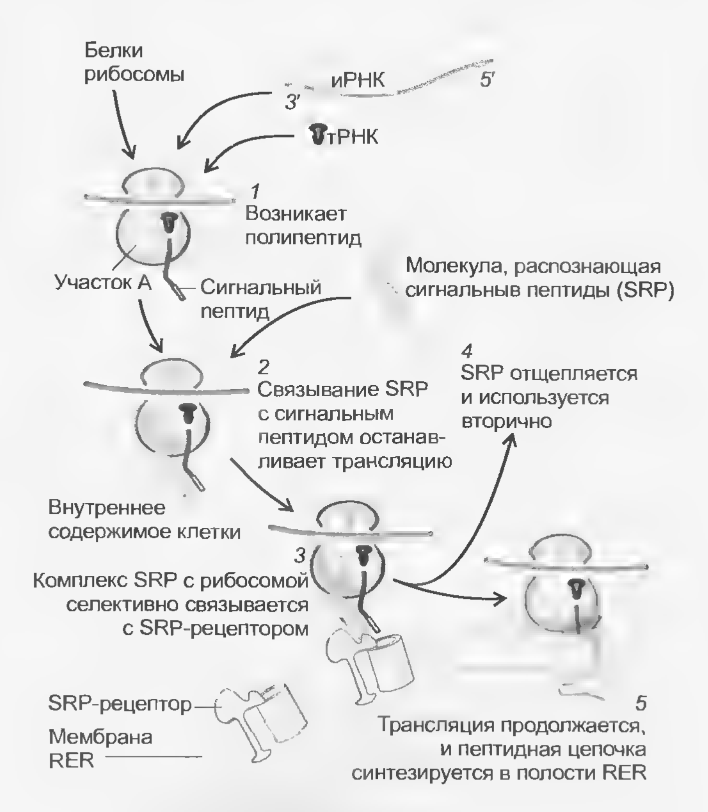


Рис. 104.6. Синтез белка, предназначенного на экспорт, в выделяющей белки клетке. (*1*) Рибосома связывается с мРНК, и конец синтезируемой пептидной цепочки начинает выходить из рибосомы. Сигнальная последовательность аминокислот (сигнальный пептид) белка, предназначенного на экспорт, связывается с молекулой, распознающей сигнальные последовательности (SRP — signal recognition particle). SRP блокирует в рибосоме позицию (участок А), к которой во время синтеза белка подходит тРНК с прикрепленной аминокислотой. (*2*) В результате трансляция приостанавливается, и (*3*) SRP вместе с рибосомой связывается с SRP-рецептором, расположенным на мембране шероховатого эндоплазматического ретикулума (RER), так что конец пептидной цепочки оказывается в (гипотетической) поре мембраны RER. (*4*) SRP отщепляется (*5*) трансляция может продолжаться, и пептидная цепочка растет в полости RER



Рис. 104.7. Типичная экзокринная **секретирующая белок клетка** содержит в базальной части плотно упакованные слои шероховатого эндоплазматического ретикулума (RER), на рибосомах которого синтезируются экспортируемые белки (см. рис. 104.6). На гладких концах RER отделяются везикулы, содержащие белки, которые попадают к цис-области комплекса Гольджи (посттрансляционная модификация), от транс-областей которого отделяются конденсирующие вакуоли. Наконец, с апикальной стороны клетки лежат многочисленные зрелые секреторные гранулы, которые готовы к экзоцитозу (см. рис. 104.8)

20 аминокислотных остатков. После того как сигнальный пептид будет готов, он тотчас же связывается с цитозольной молекулой, распознающей сигнальные последовательности (**SRP** — signal recognition particle). SRP блокирует синтез белка до тех пор, пока весь рибосомальный комплекс не закрепится на **SRP-рецепторе** (причальный белок) шероховатого эндоплазматического ретикулума (**RER**). После этого синтез начинается снова, при этом белок выделяется не в цитозоль и через пору попадает в полости RER (рис. 104.6). После окончания трансляции сигнальный пептид отщепляется пептидазой, расположенной в мембране RER, и новая белковая цепочка готова.

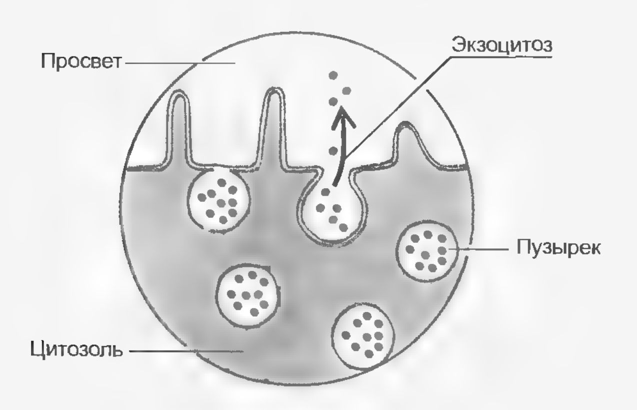


Рис. 104.8. Экзоцитоз. Три нижние окруженные мембраной везикулы (секреторная гранула; см. рис. 104.7) пока еще лежат свободно в цитозоле, тогда как везикула слева вверху прилегает к внутренней стороне плазматической мембраны. Мембрана везикулы справа вверху уже слилась с плазматической мембраной, и содержимое везикулы изливается в просвет протока

Синтезированный в полости RER белок упаковывается в небольшие везикулы, которые отделяются от RER. Везикулы, содержащие белок, подходят к **комплексу Гольджи** и сливаются с его мембраной. В комплексе Гольджи пептид модифицируется (*посттрансляционная модификация*), например гликолизируется, и покидает затем комплекс Гольджи внутри *конденсирующих вакуолей*. В них белок снова модифицируется и концентрируется. Такие вакуоли превращаются в *зрелые секреторные гранулы*, которые собираются в люминальной (апикальной) части клетки (рис. 104.7). Из этих гранул белок высвобождается в экстраклеточное пространство (например, в просвет ацинуса) за счет того, что мембрана гранулы сливается с клеточной мембраной и при этом разрывается: **экзоцитоз** (рис. 104.8). Экзоцитоз является постоянно текущим процессом, однако влияние нервной системы или гуморальная стимуляция могут его значительно ускорить.

104.3.2. Выделение муцинов и пищеварительных ферментов

Многие из выделяемых в кишечнике белков — **ферменты**, тогда как другие (**муцины**) образуют пленку слизи на эпителии (отсюда и название «слизистая оболочка») рта, пищевода, желудка и кишечника. Муцины — это гликопротеины, боковые углеводородные цепочки которых составляют до 60—80 % их молекулярной массы. Функции муцинов многообразны: они защищают эпителий от механических повреждений, препятствуют его высыханию, служат в качестве смазочного средства для твердых частиц пищи, защищают стенки желудка и кишечника от самопереваривания и образуют ловушки для микроорганизмов.

104.3.3. Некоторые ферменты остаются связанными на мембране

Некоторые пищеварительные ферменты, например, глюкозидазы, а также амино- и дипептидазы, не выделяются в просвет кишечника, а встраиваются в мембрану щеточной каемки эпителия тонкого кишечника. Будучи закрепленными в мембране, эти белки расщепляют вещества, растворенные в химусе. Данные ферменты в процессе синтеза оказываются связанными с мембраной RER и не попадают в его полость. Поскольку с гранулярной мембраной, в которой закреплены ферменты, не происходит никаких изменений на пути через комплекс Гольджи и до момента слияния ее с клеточной мембраной, то эти ферменты автоматически встраиваются в апикальную клеточную мембрану. Этот процесс свойственен не только пищеварительным ферментам, но и другим белкам, связанным с мембраной клеток.

104.4. НЕЙРОНАЛЬНАЯ И ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ СЕКРЕЦИИ

Экзокринные железы пищеварительного тракта, лежащие вне стенок пищевода, желудка и кишечника, иннервируются эфферентами как симпатической, так и парасимпатической нервной системы. Железы в стенке пищеварительной трубки иннервируются нервами подслизистого сплетения. Эпителий слизистой оболочки и встроенные в него железы содержат эндокринные клетки. Последние высвобождают гастрин, холецистокинин, секретин, глюкозависимый инсулинотропный пептид (ГИП) и гистамин, которые после выброса в кровь регулируют и координируют моторику, секрецию и переваривание пищи в желудочно-кишечном тракте.

Многие, возможно даже все, секреторные клетки в состоянии покоя выделяют в небольших количествах жидкости, соли и белки. В отличие от реабсорбирующего эпителия, в котором транспорт веществ зависит от градиента Na^+, обеспечиваемого активностью Na^+/K^+-АТФазы базолатеральной мембраны, уровень секреции может быть значительно увеличен в случае необходимости. Во время сна уровень секреции сильно снижен, однако при стимуляции уровень секреции настолько возрастает, что железа за три минуты выделяет количество секрета, эквивалентное ее весу. **Стимуляция секреции** может осуществляться как нервной системой, так и гуморально.

104.4.1. Рефлекторная регуляция секреции

Большие слюнные железы, поджелудочная железа и печень иннервируются эфферентами как симпатической, так и парасимпатической нервной системы. Постганглионарные волокона парасимпатической системы выделяют нейромедиатор **ацетилхолин**, а секреторные клетки снабжены мускариновыми холинорецепторами. Другие нервные окончания высвобождают нейропептиды, например, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и холецистокинин (ХЦК). Холецистокинин, по всей видимости, действует прежде всего как модулятор парасимпатического действия. Постганглионарные волокна симпатической нервной системы высвобождают **норадреналин**, который действует на клетки-мишени через α_1-, β_1- или β_2-рецепторы. В некоторых железах, например, в поджелудочной, парасимпатическая система иннервирует ацинусы, а симпатическая система — выводящие протоки. В других железах, например в подчелюстной слюнной железе (glandula submandibularis), активность одной доли железы регулируется как симпатической, так и парасимпатической нервной системой. В некоторых случаях, например в подъязычной слюнной железе (glandula sublingualis), симпатическая иннервация вообще отсутствует. Железы стенки кишечника, например железы Бруннера и бокаловидные клетки, иннервируются исключительно нейронами подслизистого нервного сплетения, которые являются холинергическими и пептидергическими, причем последние (тип NCNA) высвобождают **динорфин** и **ВИП**. По всей видимости, нервная система не может оказывать прямое тормозное влияние на секрецию, однако в межмышечном сплетении существуют нейроны, которые оказывают тормозное действие на нейроны подслизистого нервного сплетения и тем самым косвенно — на секрецию.

104.4.2. Гуморальная регуляция секреции

Во всем желудочно-кишечном тракте между эпителиальными клетками разбросаны клетки, синтезирующие гормоны. Они высвобождают целый ряд сигнальных веществ: некоторые из которых, **гормоны**, по кровеносному руслу транспортируются к своим клеткам-мишеням (**эндокринное действие**), другие же — парагормоны — действуют на соседние с ними клетки (**паракринное действие**). Гормоны влияют не только на клетки, принимающие участие в процессе секреции различных веществ, но и на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта (стимулируют или тормозят ее активность). Кроме того, гормоны могут оказывать на клетки желудочно-кишечного тракта трофическое или антитрофическое действие. Далее будут обсуждены функции наиболее известных гормонов желудочно-кишечного тракта: гастрина, холецистокинина, секретина, глюкозависимого инсулинотропного пептида (ГИП) и гистамина; другие приведены в табл. 103.1.

Эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта имеют форму бутылки, при этом узкая часть снабжена микроворсинками и направлена в сторону просвета кишечника (рис. 104.9). В отличие от эпителиальных клеток, обеспечивающих транспорт веществ, в базолатеральной мембране эндокринных клеток можно обнаружить гранулы с белками, которые принимают участие в процессах транспорта в клетку и декарбоксилирования веществ — предшественников аминов. Эндо-

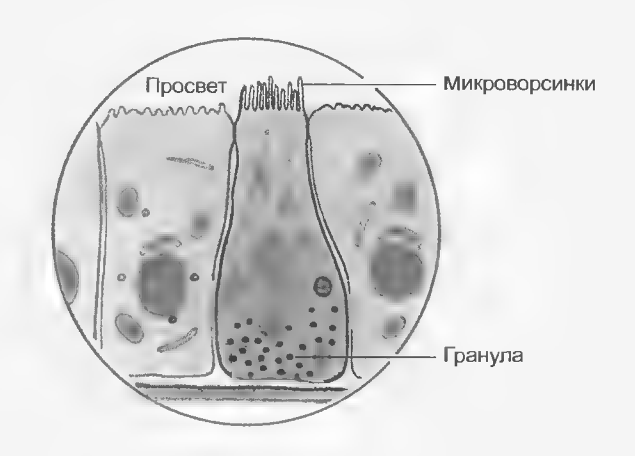


Рис. 104.9. Для эндокринной клетки желудочно-кишечного тракта характерно группирование секреторных гранул (в отличие от экзокринных клеток, выделяющих белки; см. рис. 104.7) в области базальной мембраны. Оттуда содержимое везикул — гормон — попадает в кровь

кринные клетки синтезируют в том числе биологически активный *5-гидрокситриптамин*. Такие эндокринные клетки называются APUD-клетками (amine precursor uptake and decarboxylation), поскольку все они содержат переносчики, необходимые для захвата триптофана (и гистидина), и ферменты, обеспечивающие декарбоксилирование триптофана (и гистидина) до триптамина (и гистамина). В общей сложности имеется по крайней мере 20 сигнальных веществ, образующихся в эндокринных клетках желудка и тонкого кишечника.

Гастрин

Гастрин синтезируется и высвобождается **Gastrin-клетками**. Две трети G-клеток находится в эпителии, выстилающем антральный отдел желудка, и одна треть — в мукозном слое двенадцатиперстной кишки. Гастрин существует в двух активных формах **G34** и **G17** (цифры в названии означают количество аминокислотных остатков, составляющих молекулу). Обе формы отличаются друг от друга местом синтеза в пищеварительном тракте и биологическим временем полураспада. Биологическая активность обеих форм гастрина обусловлена *С-концом пептида* [-Try-Met-Asp-Phe(NH_2)]. Эта последовательность аминокислотных остатков содержится также в синтетическом пентагастрине [BOC-β-Ala-Try-Met-Asp-Phe(NH_2)], который вводится в организм для диагностики секреторной функции желудка.

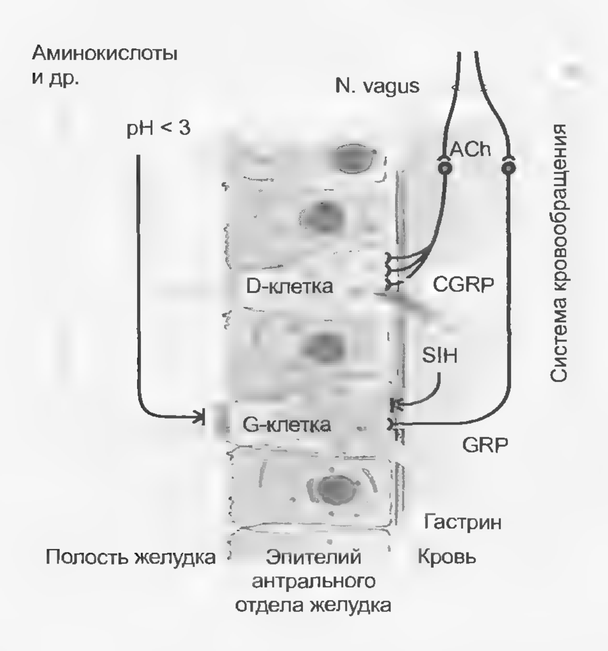


Рис. 104.10. Регуляция секреции гастрина в антральном отделе желудка. G-клетки эпителия антрального отдела желудка высвобождают гастрин в кровь портальной вены. Так, гастрин попадает в большой круг кровообращения и может действовать через систему кровообращения: прежде всего на моторику желудка и секрецию HCl обкладочными клетками желудка. Секреция гастрина активируется волокнами блуждающего нерва (цефалическая фаза), которые стимулируют высвобождение GRP из интернейронов межмышечного сплетения. Кроме того, стимулирующее воздействие на секрецию гастрина оказывают также свободные аминокислоты и продукты расщепления белков, находящиеся в полости желудка (желудочная фаза). Если значение pH желудочного сока падает ниже 3, то секреция гастрина снижается из-за прямого тормозного влияния, которое оказывает низкое значение pH на G-клетки. Одновременно секреторная активность G-клеток падает под действием соматостатина (паракринное воздействие), который секретируется D-клетками эпителия антрального отдела желудка: отрицательная обратная связь. Активация D-клеток осуществляется как из полости желудка, так и через ЦНС: эфферентные волокна блуждающего нерва стимулируют высвобождение из интернейронов подслизистого нервного сплетения CGRP

Стимулом для **высвобождения** гастрина в кровь является прежде всего присутствие продуктов расщепления белков в желудке или в просвете двенадцатиперстной кишки. Эфферентные волокна блуждающего нерва также стимулируют высвобождение гастрина. Волокна парасимпатической нервной системы активируют G-клетки не напрямую, а через промежуточные нейроны, которые высвобождают GRP (гастрин-рилизинг пептид; бомбезин). Высвобождение гастрина в антральном отделе желудка затормаживается, когда значение pH желудочного сока снижается до уровня меньше 3; таким образом, возникает отрицательная петля обратной связи, с помощью которой прекращается слишком сильная или слишком длительная секреция желудочного сока. С одной стороны, низкий уровень pH непосредственно тормозит **G-клетки** антрального отдела желудка, а с другой — стимулирует расположенные по соседству **D-клетки**, которые высвобождают соматостатин **(СИГ)**. Впоследствии соматостатин оказывает тормозное действие на G-клетки (паракринное действие). Еще одна возможность для торможения секреции гастрина заключается в том, что волокна блуждающего нерва могут стимулировать секрецию соматостатина из D-клеток посредством CGRPергических интернейронов (кальцитонин-генассоциированный пептид) (рис. 104.10).

Гастрин активирует рецепторы мембран клеток-мишеней. В ответ в этих клетках высвобождаются в качестве вторичных посредников инозитолтрифосфат и диацилглицерин. В целом гастрин оказывает следующие **влияния**:

стимулирует *секрецию* HCl обкладочными клетками желез желудка; его воздействие на секрецию HCl сильнее, чем у гистамина, однако при совместном воздействии обоих сигнальных веществ эффект усиливается;

воздействует на мускулатуру антрального отдела желудка, что *увеличивает силу и частоту сокращений*;

действует *трофически* (стимулирует рост) на эпителий желудка и двенадцатиперстной кишки. Поэтому хирургическое удаление антрального отдела желудка ведет к атрофии мукозного слоя желудка и двенадцатиперстной кишки;

стимулирует секрецию в ацинусах поджелудочной железы, секрецию желчи и сокращения желчного пузыря, т. е. гастрин дублирует многие *воздействия холецистокинина*.

Причиной повышения концентрации гастрина в плазме крови пациентов с ахлоргидрией, т. е. с отсутствием секреции HCl, по всей видимости, является де-

фект обкладочных клеток, которые атрофированы и не реагируют на гастрин. Названные механизмы обратной связи в результате оказываются неэффективными, поэтому высвобождение гастрина не может быть заторможено.

Реже встречается **синдром Золлингера – Эллисона**, который наблюдается при опухолях, образованных G-клетками. Такие клетки синтезируют большие количества гастрина, поэтому секреция HCl в желудке усиливается и длительность секреции увеличивается. Опухоли не реагируют на падение pH желудочного сока, поскольку они, как правило, локализованы вне полости желудка и вообще не вступают в контакт с желудочным соком. Последствием чрезмерной секреции соляной кислоты является образование *язв* в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, а также *мальабсорбция* (нарушение процесса всасывания питательных веществ в пищеварительной системе) и *диарея*; последняя возникает в результате инактивации панкреалипазы и преципитации желчных солей. Причина обоих синдромов – снижение pH химуса.

Холецистокинин (ХЦК)

Холецистокинин синтезируется **I-клетками** эпителия в двенадцатиперстной кишке, тощей кишке и подвздошной кишке. Обычно в крови циркулируют две формы: **ХЦК 58** и **ХЦК 33**. С-концевой октапептид холецистокинина **(ХЦК 8)** может высвобождаться из нервных окончаний и служить нейромедиатором. Похоже, активность всех трех форм, как и у гастрина, связана с общей последовательностью аминокислот октапептида: -Asp-Tyr-SO_3-Met-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH_2. При этом пять последних С-концевых остатков аминокислот идентичны таковым у гастрина; это, а также идентичность рецепторов гастрина и $ХЦК_B$-рецепторов, объясняет влияние гастрина, дублирующее действие холецистокинина.

Стимулом для **выделения** холецистокинина является присутствие длинных цепочек свободных жирных кислот, пептидов или ароматических аминокислот в просвете тонкого кишечника. Тормозное действие *трипсина* на высвобождение холецистокинина является важным этапом петли обратной связи регуляции высвобождения холецистокинина. Всякий раз, когда возрастает концентрация свободного трипсина в просвете кишечника, в плазме крови снижается концентрация холецистокинина, что уменьшает секрецию трипсиногена в поджелудочной железе, поэтому концентрация трипсина в просвете двенадцатиперстной кишки снова снижается.

Так же как и у гастрина, вторичными посредниками холецистокинина являются инозитолтрифосфат и диацилглицерин. В основном холецистокинин оказывает следующие **влияния**:

стимулирует в *ацинарных клетках поджелудочной железы* секрецию нейтрального богатого хлоридом сока, который содержит *пищеварительные проферменты* (отсюда и ранее использовавшийся синоним холецистокинина – панкреозимин). У человека холецистокинин не действует прямо на ацинарные клетки. Он скорее модулирует действие холинергических окончаний парасимпатической нервной системы, которые способствуют секреции;

косвенно воздействует на процессы секреции в *протоках поджелудочной железы*, где он усиливает стимулирующее действие секретина на секрецию богатого бикарбонатами (щелочного) сока поджелудочной железы (см. далее);

тормозит *опорожнение желудка*;

тормозит *секрецию* HCl в желудке, по всей видимости, за счет стимуляции секреции соматостатина;

является сильным стимулятором *сокращения желчного пузыря* (отсюда и название холецистокинин), одновременно холецистокинин сособствует открытию *сфинктера Одди* за счет торможения сокращений его кольцевой мускулатуры;

стимулирует высвобождение *гормонов поджелудочной железы* (таких как инсулин, глюкагон, соматостатин (СИГ) и ПП (панкреатический пептид));

действует *трофически*, прежде всего на клетки поджелудочной железы. У некоторых народностей значительную часть пищевого рациона составляют соевые бобы. Содержащийся в бобах *ингибитор трипсина* прерывает описанную выше петлю обратной связи, и поэтому холецистокинин выделяется непрерывно. Это приводит к гипертрофии поджелудочной железы, которая коррелирует с высокой частотой возникновения рака поджелудочной железы;

предполагается, что холецистокинин действует на ядро одиночного пути (nucleus tractus solitarii) как *фактор насыщения*, т.е. он дает сигнал к окончанию приема пищи.

Секретин

Секретин образуется в **S(secretin)-клетках** эпителия двенадцатиперстной кишки и частично – тощей кишки. Его пептидная цепочка состоит из 27 аминокислот. Их последовательность обнаруживает тесную структурную гомологию с глюкагоном, энтероглюкагоном, глюкозозависимым инсулинотропным пептидом и вазоинтестинальным пептидом (ВИП). В отличие от гастрина и холецистокинина для проявления биологической активности секретина необходимо присутствие всей пептидной цепочки.

Стимулом для **выделения** секретина в первую очередь является повышенная кислотность химуса (HCl), при этом количество высвобожденного секретина коррелирует с длиной двенадцатиперстной кишки, наполненной кислым химусом. В отличие от гастрина и холецистокинина вторичным посредником секретина является циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Основные **влияния** секретина:

вызывает секрецию в *протоки поджелудочной железы* щелочного богатого бикарбонатом сока. Холецистокинин усиливает это влияние секретина на процессы секреции в протоках поджелудочной железы;

стимулирует сдвиг pH желчи в более щелочную сторону в *протоках желчного пузыря*, а также вызы-

вает *поступление желчи* из протока желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку;

тормозит реабсорбцию воды и соли в *желчном пузыре*;

замедляет *выход химуса из желудка* в двенадцатиперстную кишку за счет тормозного воздействия на активность желудочной мускулатуры и тормозит секрецию HCl;

действует *антитрофически* (тормозит рост) на клетки эпителия желудка.

Глюкозависимый инсулинотропный пептид (ГИП)

Глюкозависимый инсулинотропный пептид (раньше назывался «гастроингибирующий пептид», а теперь — глюкозависимый инсулиносвобождающий пептид) образуется и выделяется так называемыми **K-клетками**, которые встречаются на протяжении всего тонкого кишечника. Глюкозависимый инсулинотропный пептид представляет собой пептидную цепочку, которая состоит из 42 аминокислот. Последовательность аминокислот ГИП обнаруживает гомологию с секретином и глюкагоном. Стимулами для **выделения** ГИП служат присутствие глюкозы, жира и аминокислот в тонком кишечнике. Главная функция ГИП отражена в его втором названии: он способствует *высвобождению инсулина* из B-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Кроме того, он тормозит *секрецию* HCl и *моторику желудка*.

Гистамин

Гистамин возникает в результате декарбоксилирования аминокислоты гистидина. Он образуется и выделяется тучными клетками, которые разбросаны по всему организму. Дополнительно он образуется в эндокринных клетках трубчатых желез желудка (так называемые **H- или ECL-клетки**). Ацетилхолин (блуждающий нерв) и гастрин стимулируют H-клетки, а соматостатин (паракринное действие) тормозит их. Гистамин связывается с H_2-рецепторами соседних обкладочных и главных клеток, что стимулирует *секрецию* HCl *или пепсиногена соответственно*. Вторичным посредником H_2-рецепторов является цАМФ.

Резюме

1. Секреты пищеварительного тракта поставляют ферменты для переваривания пищи.
2. Слизь защищает поверхность эпителия и образует смазочную пленку для твердых составляющих пищи.
3. Пищеварительные соки представляют жидкость, в которой растворяется принятая пища, за счет этого она становится доступной для действия пищеварительных ферментов, а продукты гидролиза — для всасывания.
4. Некоторые железы выделяют секрет непрерывно, однако для большинства пищеварительных желез необходима активация, что обеспечивается нервной или гуморальной регуляцией.
5. Выделение жидкости в пищеварительную трубку может обеспечиваться напрямую за счет активного транспорта ионов K^+, при этом калий накапливается в клетке благодаря расположенному на базолатеральной мембране Na^+/K^+-насосу, а через каналы выходит из клетки в просвет пищеварительной трубки.
6. С помощью вторично активного транспорта в клетке накапливаются анионы (HCO_3^- или Cl^-), которые затем выходят из клетки пассивно в просвет пищеварительной трубки. Движущая сила вторично активного транспорта обеспечивается за счет работы Na^+/K^+-АТФазы, в результате работы которой внутриклеточная концентрация ионов Na^+ снижается. Белки-переносчики, используя электрохимический градиент Na^+, обеспечивают одновременный перенос катионов Na^+ и анионов Cl^- в клетку (симпорт $Na^+/K^+/2Cl^-$) или обмен ионов Na^+ на ионы H^+ (антипорт).
7. Определенные клетки синтезируют белки не только для собственных нужд, но и для секреции. Информационная РНК (иРНК) для синтеза экспортных белков несет не только информацию об аминокислотной последовательности белка, но и о включенной вначале сигнальной последовательности аминокислот.
8. Сигнальная последовательность обеспечивает попадание синтезируемого на рибосоме белка в полости шероховатого эндоплазматического ретикулума. После отщепления сигнальной последовательности аминокислот белок попадает в комплекс Гольджи и, наконец, – в конденсирующие вакуоли и зрелые запасающие гранулы. При необходимости он выбрасывается из клетки в результате экзоцитоза.
9. Экзокринные железы пищеварительного тракта, лежащие вне стенок пищевода, желудка и кишечника, иннервируются эфферентами как симпатической, так и парасимпатической нервной системы.
10. Железы в стенке пищеварительной трубки иннервируются нервами подслизистого сплетения. Эпителий слизистой оболочки и встроенные в него железы содержат эндокринные клетки. Последние высвобождают гастрин, холецистокинин, секретин и гистамин, которые после выброса в кровь регулируют и координируют моторику, секрецию и переваривание в желудочно-кишечном тракте.

Вопросы для повторения

1. В каких отделах желудочно-кишечного тракта происходит секреция?
2. Какие четыре типа желез по сложности строения различают в желудочно-кишечном тракте желез?
3. Какие факторы определяют электрическую полярность клеток эпителия?
4. Расскажите об активной секреции калия.
5. Каким образом происходит секреция Cl^- и HCO_3^-?
6. Расскажите о секреции белков.
7. Опишите механизм синтеза, упаковки и экзоцитоза белков.
8. Как может осуществляться стимуляция секреции?
9. Расскажите о рефлекторной и гуморальной регуляции секреции.



105 ГЛАВА МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ И СЕКРЕЦИИ В КИШЕЧНИКЕ

Главными отделами, где происходят процессы всасывания в желудочно-кишечном тракте, являются тощая кишка, подвздошная кишка и верхний отдел толстой кишки. Специфика тощей кишки и подвздошной кишки заключается в том, что поверхность их люминальной мембраны увеличена более чем в сто раз за счет кишечных ворсинок и высокой щеточной каемки.

Механизмы, с помощью которых всасываются соли, вода и питательные вещества, похожи на почечные, поэтому здесь они будут описаны лишь кратко. Транспорт веществ через клетки эпителия желудочно-кишечного тракта зависит от активности Na^+/K^+-АТФазы или H^+/K^+-АТФазы.

Различное встраивание переносчиков и ионных каналов в люминальную и/или базолатеральную клеточную мембрану определяет, какое вещество будет всасываться из просвета пищеварительной трубки или секретироваться в нее.

Механизм 1 (рис. 105.1) локализован прежде всего в тощей кишке. Ионы Na^+ пересекают здесь щеточную каемку с помощью различных *белков-переносчиков*, которые используют энергию (электрохимического) градиента Na^+, направленного в клетку, для реабсорбции *глюкозы*, *галактозы*, *аминокислот*, *фосфата*, *витаминов* и других веществ, поэтому эти вещества попадают в клетку в результате вторично активного транспорта (симпорт). Механизм 2 (рис. 105.2) преобладает в проксимальном отделе толстого кишечни-

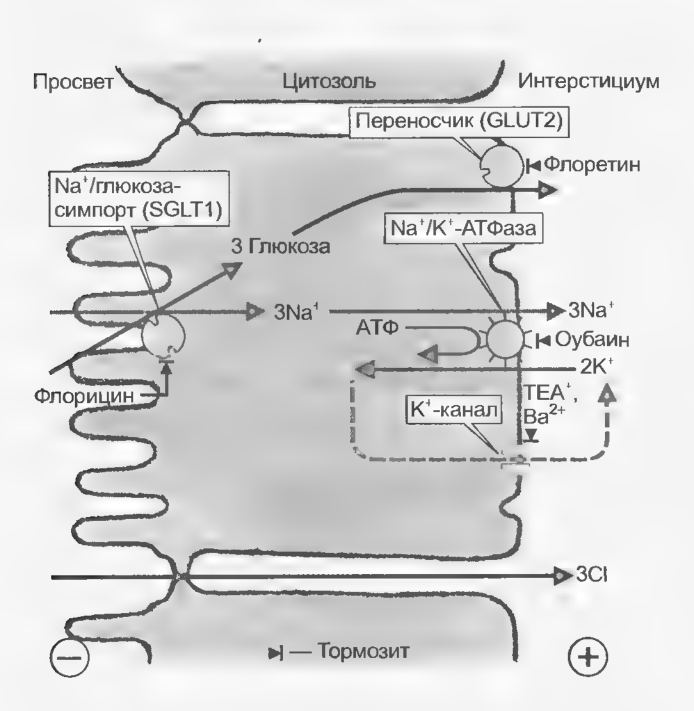


Рис. 105.1. Сопряженная реабсорбция ионов Na^+, Cl^- и глюкозы в тонком кишечнике (прежде всего в тощей кишке). Направленный в клетку электрохимический градиент Na^+, который поддерживается Na^+/K^+-АТФазой, служит движущей силой для люминального переносчика (SGLT1), с помощью которого по механизму вторично-активного транспорта Na^+ и глюкоза поступают в клетку (симпорт). Поскольку ион Na^+ имеет заряд, а глюкоза нейтральна, то люминальная мембрана деполяризуется (электрогенный транспорт). Содержимое пищеварительной трубки приобретает отрицательный заряд, который способствует реабсорбции Cl^- через плотные межклеточные контакты. Глюкоза покидает клетку через базолатеральную мембрану по механизму облегченной диффузии (переносчик глюкозы GLUT2). В результате на один затраченный моль АТФ реабсорбируется три моля NaCl и три моля глюкозы. Механизмы реабсорбции нейтральных аминокислот и целого ряда органических веществ похожи на описанный для глюкозы

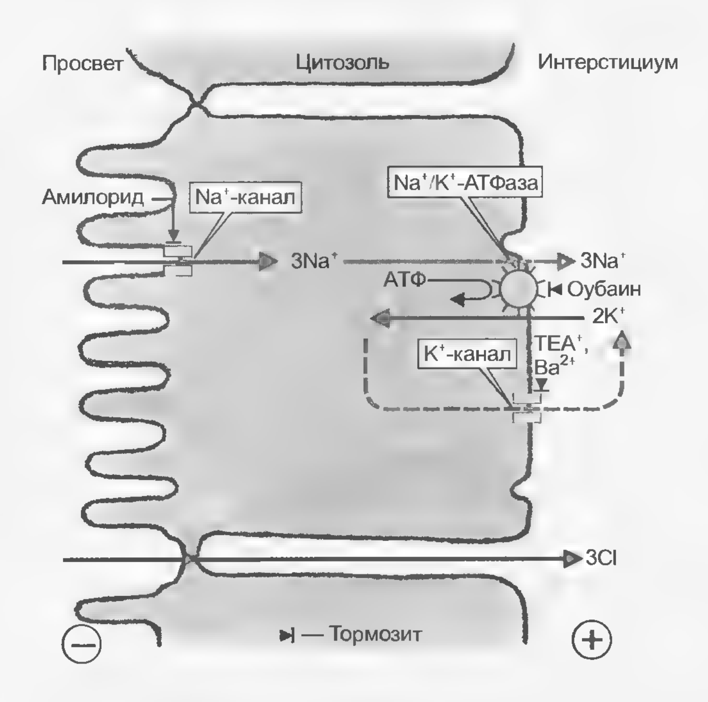


Рис. 105.2. Реабсорбция Na^+ через люминальные Na^+-каналы (прежде всего в проксимальном отделе толстого кишечника). По направленному в клетку градиенту ионы Na^+ могут реабсорбироваться, участвуя в механизмах вторично активного транспорта с помощью переносчиков (симпорт или антипорт; рис. 105.1 и 105.3 соответственно), и входить в клетку пассивно через Na^+-каналы (ENaC — **E**pithelial **Na**$^+$ **C**hannel), локализованные в люминальной клеточной мембране. Так же как и на рис. 105.1, этот механизм поступления ионов Na^+ в клетку является электрогенным, поэтому и в данном случае содержимое просвета пищевой трубки заряжается отрицательно, что способствует реабсорбции Cl^- через межклеточные плотные контакты. Энергетический баланс составляет, как и на рис. 105.1, три моля NaCl на один моль АТФ

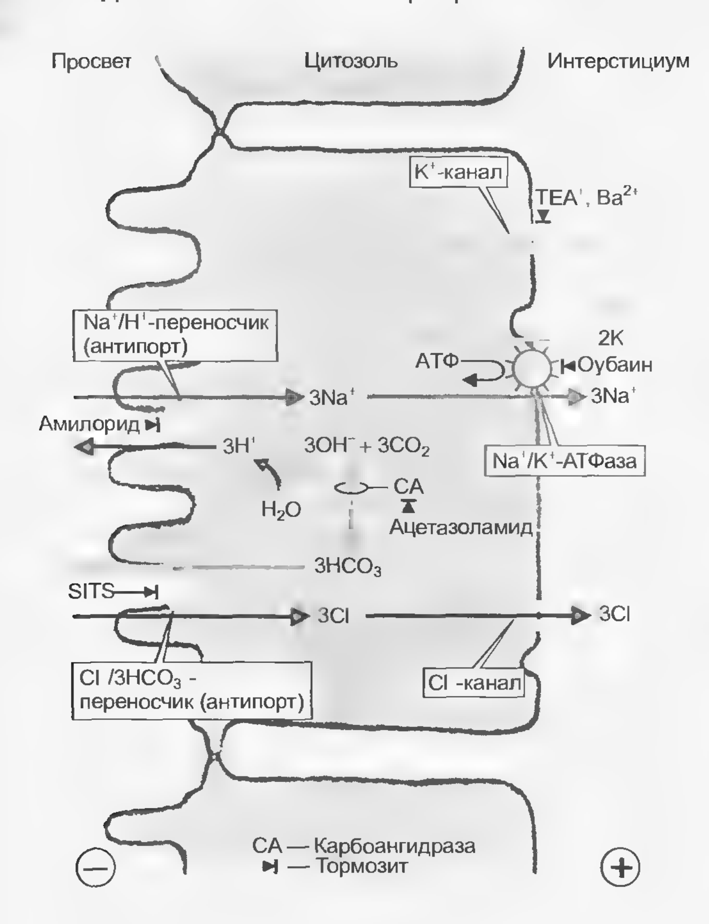


Рис. 105.3. Реабсорбция NaCl за счет параллельной активности двух переносчиков люминальной мембраны (тощая кишка, желчный пузырь). Если в мембрану клетки рядом встроены переносчик, осуществляющий обмен Na^+/H^+ (антипорт), и переносчик, обеспечивающий обмен Cl^-/HCO_3^- (антипорт), то в результате их работы ионы Na^+ и Cl^- будут накапливаться в клетке. В отличие от рис. 104.4 и 104.5 (секреция NaCl, оба переносчика расположены на базолатеральной мембране), в данном случае оба переносчика локализованы в люминальной мембране (реабсорбция NaCl). Химический градиент Na^+ является движущей силой секреции H^+. Ионы H^+ выходят в просвет пищеварительной трубки, а в клетке остаются ионы OH^-, которые реагируют с CO_2 (катализатором реакции является карбоангидраза). В клетке накапливаются анионы HCO_3^-, химический градиент которых обеспечивает движущей силой переносчик, транспортирующий Cl^- в клетку. Анион Cl^- покидает клетку через базолатеральные Cl^--каналы. (В просвете пищеварительной трубки H^+ и HCO_3^- реагируют друг с другом с образованием H_2O и CO_2.) Как и при механизмах, описанных на рис. 104.10 и 105.1, в данном случае также реабсорбируется три моля NaCl на один моль АТФ

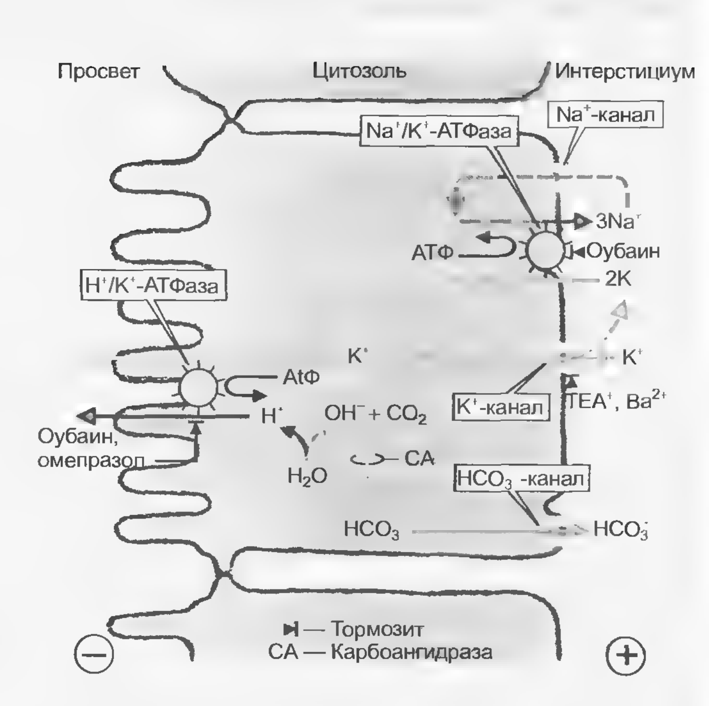


Рис. 105.4. Работа H^+/K^+-АТФазы способствует секреции ионов H^+ и реабсорбции ионов K^+ по механизму первично-активного транспорта (желудок, толстый кишечник). За счет этого «насоса» мембраны обкладочных клеток желудка, требующего энергии АТФ, H^+-ионы накапливаются в просвете пищеварительной трубки в очень высоких концентрациях (этот процесс тормозится омепразолом). H^+/K^+-АТФазы в толстом кишечнике способствует реабсорбции $KHCO_3$ (затормаживается оубаином). На каждый секретируемый ион H^+ в клетке остается ион OH^-, который реагирует с CO_2 (катализатором реакции является карбоангидраза) с образованием аниона HCO_3^-. Последний выходит из обкладочной клетки через базолатеральную мембрану с помощью переносчика, обеспечивающего обмен Cl^-/HCO_3^- (антипорт; здесь не показан; см. рис. 108.5), выход анионов HCO_3^- из клетки эпителия толстого кишечника осуществляется через HCO_3^--канал. На один моль реабсорбируемого $KHCO_3$ затрачивается один моль АТФ, т. е. речь идет о достаточно «дорогом» процессе. (В отличие от механизмов, представленных на рис. 104.2—104.5 и 105.1—105.3, в данном механизме Na^+/K^+-АТФаза не играет значительной роли, поэтому здесь нельзя выявить стехиометрической зависимости между количеством затраченного АТФ и количествами перенесенных веществ.)

ка. Суть его заключается в том, что ионы Na^+ попадают в клетку через *люминальные* Na^+-*каналы*. Механизм 3 (рис. 105.3) присущ тощей кишке и желчному пузырю. Он основан на одновременной локализации двух *переносчиков* в люминальной мембране, обеспечивающих обмены ионов Na^+/H^+ и Cl^-/HCO_3^- (антипорт), что позволяет реабсорбировать NaCl. С помощью механизма 4 (рис. 105.4) в толстом кишечнике благодаря K^+/H^+-АТФазе, расположенной на люминальной мембране, первично активно реабсорбируются ионы K^+. (Другие реабсорбционные и секреторные механизмы в желудочно-кишечном тракте см. на рис. 104.2 104.5 и 109.3.)

Резюме

1. Главными отделами, где происходят процессы всасывания в желудочно-кишечном тракте, являются тощая кишка, подвздошная кишка и верхний отдел толстой кишки.

2. Специфика тощей кишки и подвздошной кишки заключается в том, что поверхность их люминальной мембраны увеличена более чем в сто раз за счет кишечных ворсинок и высокой щеточной каемки.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о механизмах всасывания соли, воды и питательных веществ.

2. В какой степени транспорт веществ через клетки эпителия желудочно-кишечного тракта зависит от активности Na^+/K^+-АТФазы или H^+/K^+-АТФазы?

3. Какую роль играет вторично активный транспорт?

106 СЛЮНА
ГЛАВА

Слюна образуется в трех больших парных слюнных железах: околоушных (*glandula parotis*), подчелюстных (*glandula submandibularis*) и подъязычных (*glandula sublingualis*). Кроме того, желез, продуцирующих слизь, много в слизистых оболочках щек, неба и глотки. Серозную жидкость выделяют также *железы Эбнера, расположенные в основании языка*.

106.1. ФУНКЦИИ СЛЮНЫ

В первую очередь слюна необходима для восприятия вкусовых стимулов, для сосания (у новорожденных), гигиены полости рта и смачивания твердых кусков пищи (при подготовке их к проглатыванию). Пищеварительные ферменты слюны необходимы, кроме того, для удаления остатков пищи из полости рта.

Слюна выполняет следующие функции:

1) служит *растворителем* для питательных веществ, которые лишь в таком виде могут быть восприняты вкусовыми рецепторами. Кроме того, она содержит муцины — *смазывающие вещества*, которые облегчают пережевывание и проглатывание твердых частиц пищи;

2) увлажняет ротовую полость (важно в том числе для четкой артикуляции), содержит ее в чистоте и препятствует распространению возбудителей инфекций. Это достигается прежде всего постоянным *промыванием* рта и зубов, кроме того, слюна содержит *лизоцим, пероксидазу и иммуноглобулин А* (*IgA*), т.е. вещества, обладающие неспецифическими или, в случае с IgA, специфическими антибактериальными и противовирусными свойствами;

3) содержит *пищеварительные ферменты*;

4) содержит различные *факторы роста*, такие как NGF (nerve growth factor) и EGF (epidermal growth factor);

5) младенцам слюна необходима для плотного присасывания губ к соску;

6) у животных, покрытых шерстью, испарение слюны является *механизмом терморегуляции* (например, в жаркую погоду у собаки повышены кровоснабжение языка и выделение слюны; кошка в жару смачивает слюной мех);

7) у некоторых змей слюнные железы выделяют *яд*, а у крокодилов, например, они служат *железами, выделяющими соль*.

106.2. ДВА ЭТАПА ОБРАЗОВАНИЯ СЛЮНЫ

Слюна образуется в два этапа: сначала дольки слюнных желез производят изотоническую первичную слюну, которая вторично модифицируется во время прохождения по выводящим протокам железы. Ионы Na^+ и Cl^- реабсорбируются, а ионы K^+ и HCO_3^- секретируются. Обычно реабсорбируется больше ионов, чем выделяется, поэтому слюна становится гипотоничной.

Наряду с водой слюна содержит ряд неорганических ионов (Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^- и Ca^{2+}) и белков (муцины, ферменты, факторы роста и иммуноглобулины). Она имеет слегка щелочную реакцию и гипотонична по отношению к плазме крови, причем осмолярность слюны зависит от скорости протекания слюны по протокам слюнных желез (рис. 106.1). Слюна образуется в два этапа (рис. 106.2).

Первичная слюна образуется долями слюнных желез. Она изотонична и похожа по составу электролитов на плазму крови, но не идентична ей. Первичная слюна возникает в результате секреции, а не как первичная моча — в результате фильтрации. В большинстве слюнных желез *белок-переносчик, обеспечивающий перенос в клетку* $Na^+/K^+/2Cl^-$ (симпорт), встроен в базолатеральную мембрану клеток ацинуса. С помощью данного белка-переносчика обеспечивается вторично активное накопление в клетке ионов Cl^-, которые затем пассивно выходят в просвет протоков железы (см. рис. 104.4).

На **втором этапе** в выводящих протоках из слюны *реабсорбируются ионы* Na^+ и Cl^-. Поскольку эпителий протока сравнительно непроницаем для воды, слюна в нем становится *гипотоничной*. Одновременно (небольшие количества) K^+ и HCO_3^- *выделяются* эпителием протока в его просвет. По сравнению с плазмой крови слюна бедна ионами Na^+ и Cl^-, но богата ионами K^+ и HCO_3^-. При большой скорости течения слюны транспортные механизмы выводящих протоков не справляются с нагрузкой, поэтому концентрация K^+ падает, а NaCl — возрастает (см. рис. 106.1). Концентрация HCO_3^- практически не зависит от скорости течения слюны по протокам желез.

Гипотоничность слюны имеет преимущества перед изотоничностью, поскольку в данном случае растворимость белков, а также чувствительность вкусовых рецепторов к соли повышается (низкий уровень адаптации).

106.3. ФЕРМЕНТЫ СЛЮНЫ

Основным пищеварительным ферментом слюны человека является **α-амилаза** (называемая также птиалин). Этот фермент выделяется почти исключительно околоушной слюнной железой. Хотя амилазы слюны достаточно, чтобы переварить весь крахмал в пище, но пища обычно быстро проглатывается, и амилаза начи-

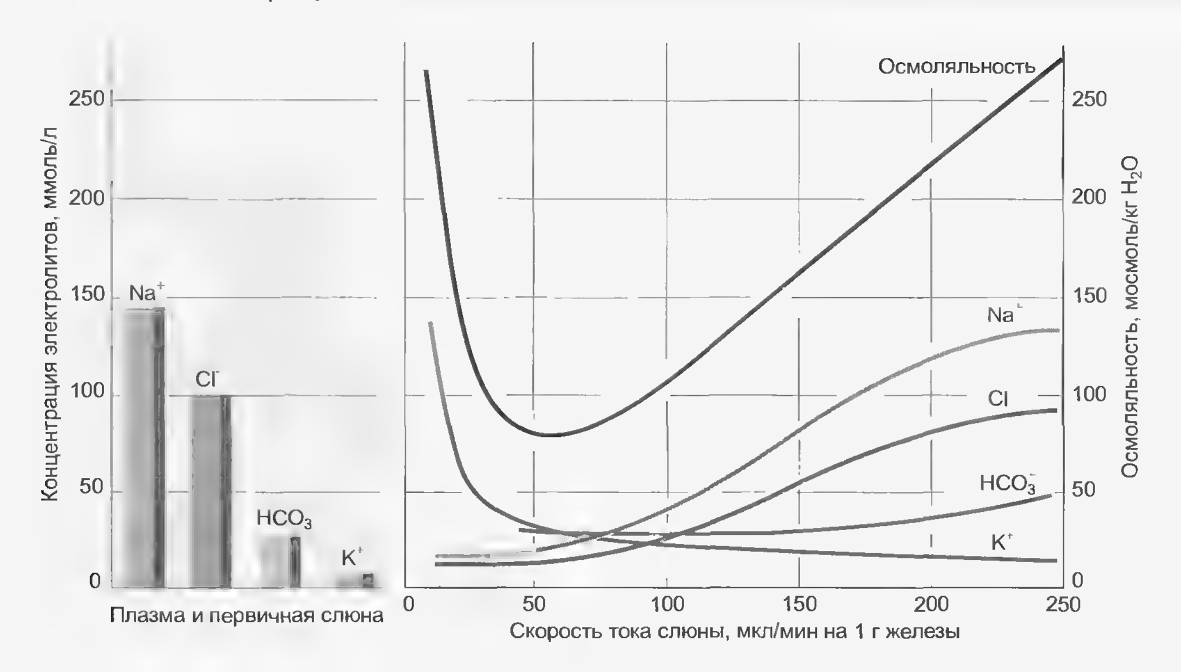


Рис. 106.1. Осмоляльность и состав слюны зависят от скорости тока слюны. Образуемая концевыми отделами слюнных желез первичная слюна изотонична по отношению к плазме крови, ее электролитный состав также практически соответствует составу плазмы (см. рис. 106.2). Состав окончательной слюны зависит от того, как долго слюна находится в контакте с эпителием выводящих протоков. При низких скоростях выделения слюны время ее контакта с эпителием протоков более длительное, поэтому концентрации Na^+ и Cl^- по сравнению с таковыми в плазме крови сильно снижаются (реабсорбция), а концентрации K^+ и HCO_3^- заметно повышаются (секреция). Несмотря на этот совершенно иной состав, осмоляльность едва меняется, поскольку скорость секреции $KHCO_3$ почти равна скорости реабсорбции NaCl. При средней скорости движения слюны по протоками преобладает реабсорбция NaCl, что в результате ведет к низкой осмоляльности слюны. При очень высокой скорости движения слюны по протокам время контакта с эпителием протоков настолько коротко, что осмоляльность и состав слюны по сравнению с первичной слюной изменяются лишь незначительно

нает инактивироваться желудочным соком с кислым pH уже сразу после того, как пища вступит с ним в контакт. Поэтому для нормального переваривания крахмала необходима α-амилаза сока поджелудочной железы. Главной задачей амилазы (а также некоторых других протеаз) слюны, по всей видимости, является *гигиена полости рта*, т.е. расщепление остатков пищи, которые задерживаются в полости рта. **Неспецифические липазы**, которые выделяются железами Эбнера, расположенными в основании языка (и, предположительно, слизистой желудка), особенно важны для младенца, поскольку они могут переваривать жир молока уже в желудке благодаря ферменту слюны, проглоченному одновременно с молоком.



Рис. 106.2. Два этапа образования слюны. Клетки концевых отделов слюнных желез активно выделяют анионы (Cl^-, HCO_3^-) и пассивно — Na^+ и воду (первичная слюна). Эта жидкость изотонична плазме крови и имеет сходный с плазмой электролитный состав. Вдоль выводящих протоков реабсорбируются ионы Na^+ (активно) и Cl^- (пассивно), кроме того, активно секретируются и K^+, и HCO_3^-. При средней скорости тока слюны преобладают процессы реабсорбции. Поскольку выводящие протоки сравнительно непроницаемы для воды, то осмоляльность слюны снижается, и она становится гипотоничной по отношению к плазме крови. Транспорт электролитов через эпителий протоков желез ограничен, поэтому состав конечной слюны зависит от скорости секреции первичной слюны (см. рис. 106.1)

106.4. ВЫДЕЛЕНИЕ СЛЮНЫ РЕГУЛИРУЕТСЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ЦНС

С некоторыми исключениями основной уровень секреции слюнных желез достаточно низок. Стимуляция ее обеспечивается **рефлекторно** под влиянием **запаха и вкуса пищи**. Ток слюны во сне и при дегидратации организма особенно мал, максимальное же выделение может быть вызвано определенными стимулами (вид, вкус, запах пищи) или жеванием. В среднем в сутки выделяется 0,5 – 1,5 л слюны.

Все большие слюнные железы человека иннервируются как **симпатической**, так и **парасимпатической** нервной системой. В зависимости от количеств медиаторов, ацетилхолина (M_1-холинорецепторы) и норадреналина (β_2-адренорецепторы), состав слюны меняется вблизи клеток ацинуса. У человека симпатические нервы вызывают секрецию более тягучей слюны, бедной водой, чем при стимуляции парасимпатической системы. Физиологический смысл такой двойной иннервации, а также различия в составе слюны пока не известны. Ацетилхолин, кроме того, вызывает (через M_3-холинорецепторы) сокращение *миоэпителиальных клеток* вокруг ацинуса (рис. 106.3), в результате чего содержимое ацинуса выдавливается в проток железы. Также ацетилхолин способствует образованию калликреинов, которые высвобождают *брадикинин* из кининогена плазмы крови. Брадикинин обладает сосудорасширяющим действием. Расширение сосудов усиливает выделение слюны.

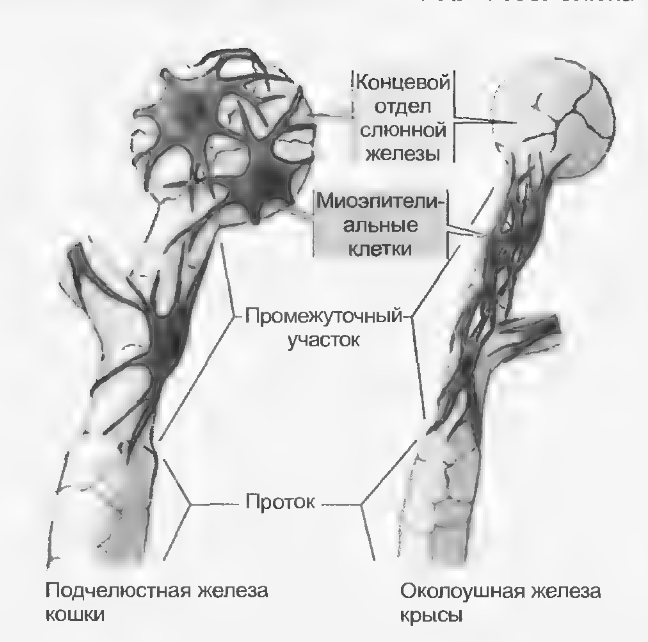


Рис. 106.3. Миоэпителиальные клетки в слюнной железе. В подчелюстной железе кошки на концевых отделах и на протоках желез расположены сократительные клетки, в околоушной слюнной железе крысы — только в протоках. (В поджелудочной железе ни одного вида животных нет таких миоэпителиальных клеток.) Можно предположить, что миоэпителиальные клетки предохраняют доли от расширения и разрыва, которые могут быть вызваны высоким давлением в них в результате секреции. В системе протока они могут выполнять функцию, направленную на сокращение или на расширение просвета протока

Резюме

1. Слюна образуется в трех больших парных слюнных железах: околоушных (glandula parotis), подчелюстных (glandula submandibularis) и подъязычных (glandula sublingualis). Кроме того, желез, продуцирующих слизь, много в слизистых оболочках щек, неба и глотки. Серозную жидкость выделяют также железы Эбнера, расположенные в основании языка.
2. Слюна необходима для ощущения вкусовых стимулов, для сосания (у новорожденных), для гигиены полости рта и для смачивания твердых кусков пищи (при подготовке их к проглатыванию).
3. Пищеварительные ферменты слюны необходимы, кроме того, для удаления остатков пищи из полости рта.
4. Слюна образуется в два этапа: сначала доли слюнных желез производят изотоничную первичную слюну, которая вторично модифицируется в процессе прохождения по выводящим протокам железы. Ионы Na^+ и Cl^- реабсорбируются, а K^+ и HCO_3^- секретируются. Обычно всасывается больше ионов, чем выделяется, поэтому слюна становится гипотоничной.

Вопросы для повторения

1. Перечислите функции слюны и расскажите о них.
2. Расскажите о двух этапах образования слюны
3. Расскажите о ферментах слюны.
4. Как выделение слюны регулируется ЦНС?

ГЛАВА 107 ГЛОТАНИЕ

107.1. ХОРОШО ПЕРЕЖЕВАЛ — НАПОЛОВИНУ ПРОГЛОТИЛ

Жевание и начальная фаза акта глотания выполняются только поперечно-полосатой мускулатурой. Центры рефлексов, осуществляющих акты жевания и глотания, находятся в ядрах продолговатого мозга. Эфферентная и афферентная иннервация обеспечивается тройничным нервом (n. trigeminus), языкоглоточным нервом (n. glossopharyngeus) и блуждающим нервом (n. vagus). Жевание, которое требует координированной работы мышц челюсти, языка и щек, обеспечивает размельчение и перемешивание со слюной твердой пищи. Это необходимое условие для проглатывания пищи и эффективного ферментативного расщепления питательных веществ в последующих отделах пищеварительного тракта. Периодически пищевой комок проталкивается языком назад и давит на небо, что через механорецепторы и афферентные волокна языкоглоточного нерва запускает **глотательный рефлекс**. Активность эфферентных волокон, с одной стороны, запускает волну сокращений, которая проталкивает пищевую кашицу в глотку, с другой — обеспечивает закрывание носовой полости и дыхательных путей. Растяжение стенки верхней части пищевода запускает **перистальтический рефлекс**, который способствует продвижению пищи вниз.

107.2. ПИЩЕВОД ПРИСПОСОБЛЕН ДЛЯ БЫСТРОГО ТРАНСПОРТА

Верхняя часть пищевода состоит из поперечно-полосатой мускулатуры, остальная его часть — из гладкой мускулатуры. Растяжение стенки пищевода при проглатывании пищи вызывает волну первичной перистальтики, за которой следует вторичная волна перистальтики. Гортань и верхняя треть пищевода иннервируется нейронами соматического ядра блуждающего нерва (область поперечно-полосатой мускулатуры); область гладкой мускулатуры контролируется клетками нервных сплетений стенки пищевода. Оба конца пищевода «охраняются» сфинктерами, причем нижний сфинктер рефлекторно открывается уже тогда (рефлекторная релаксация, опосредованная NCNA-нейронами, находящимися под контролем эффрентных волокон блуждающего нерва), когда начинается глотательный акт. Нижний сфинктер защищает слизистую оболочку пищевода от желудочного сока. При попадании содержимого желудка в пищевод (гастроэзофагеальный рефлюкс) перистальтические волны, возникающие в пищеводе, обеспечивают удаление из пищевода содержимого желудка (очищение объема), а проглоченная с пищей слюна (содержащая HCO_3^-) — нейтрализацию остатков кислого желудочного сока. Следствием нарушения рефлекторной релаксации является ахалазия пищевода.

У человека верхняя треть пищевода состоит из **поперечно-полосатой мускулатуры**, а остальные две трети — из **гладкой мускулатуры**. Обе части пищевода имеют внешний слой продольной мускулатуры и внутренний слой кольцевой мускулатуры с дополнительным внутренним слоем гладкой мускулатуры — мышечной пластинкой слизистой оболочки (lamina muscularis mucosae). Клетки гладкой мускулатуры пищевода не обнаруживают колебаний мембранного потенциала, которые обычно являются характерным признаком гладкомышечных клеток пищеварительного тракта. Автономная нервная система пищевода включает мышечное нервное сплетение и менее выраженное в этом отделе желудочно-кишечного тракта подслизистое нервное сплетение. Ганглионарные клетки сплетения контакта иннервируют гладкую мускулатуру пищевода. Иннервация поперечно-полосатой мускулатуры обеспечивается холинергическими волокнами соматического ядра блуждающего нерва. Контакт между нервным волокном и мышечными клетками является типичной моторной концевой пластинкой.

Мышцы верхнего отдела пищевода вместе с мускулатурой глотки образуют **верхний сфинктер пищевода**. Он тонически сокращен (но не во время акта глотания и рвотного акта). Нижний конец пищевода впадает в **кардиальный отдел** желудка, где слой кольцевой мускулатуры тонически сокращен и образует таким образом **нижний сфинктер пищевода**. Тогда как верхний и нижний сфинктеры обычно находятся в тоническом сокращении, кольцевая мускулатура находящейся между ними части пищевода обычно расслаблена. Моторная иннервация разных отделов пищевода обеспечивается соматическими (верхняя часть пищевода) и парасимпатическими (средняя и нижняя часть пищевода) эфферентами блуждающего нерва, а также эфферентами симпатической нервной системы.

Эфферентные волокна блуждающего нерва берут свое начало в двух ядрах продолговатого мозга (см. рис. 103.9). Иннервация поперечно-полосатой мускулатуры обеспечивается волокнами, которые начинаются в двойном ядре (*nucleus ambiguous*), проходят в составе блуждающего нерва и, наконец, образуют гортанный нерв (n. laryngeus). Нервные волокна, которые образуют связи с нейронами нервных сплетений среднего и нижнего отделов пищевода, начинаются в заднем ядре блуждающего нерва (nucleus dorsalis n. vagi) и прохо-

дят в составе основного ствола блуждающего нерва. Как и в других отделах пищеварительного тракта, в пищеводе имеется две группы парасимпатических волокон. Одна группа направляется к нервным клеткам, стимулирующим моторику пищевода, а другая — к нейронам, тормозящим моторику. Большая часть симпатических постганглионарных нервных волокон приходит в пищевод из верхнего шейного ганглия. Они тормозят возбуждающие ганглионарные клетки plexus myentericus.

Моторная активность пищевода запускается глотанием пищевого комка. Растяжение стенки верхнего отдела пищевода вызывает волну сокращений (**первичная перистальтика**), постепенно продвигающуюся по всему пищеводу. Растяжение расположенных ниже участков стенки вызывает, так же как и химическая стимуляция слизистой оболочки пищевода, **вторичные перистальтические волны**. В глотательном акте обычно участвуют оба вида перистальтики: первичная перистальтика запускает глотание пищи, а вторичная — продолжается до тех пор, пока продвигающийся пищевой комок не достигнет желудка. Поскольку перистальтическая волна сокращений в области поперечно-полосатой мускулатуры пищевода контролируется продолговатым мозгом, инициация акта глотания может быть блокирована за счет ингибирования никотиновых холинорецепторов или в результате разрыва верхнего глоточного нерва (n. laryngeus superior). На участке пищевода с гладкой мускулатурой перистальтический рефлекс, напротив, запускается и распространяется без участия ЦНС.

Перистальтический рефлекс в желудочно-кишечном тракте состоит из распространяющейся волны сокращения, которой предшествует волна расслабления (см. рис. 103.4). Как только в верхней части пищевода возникает волна сокращения, мышцы нижнего сфинктера пищевода расслабляются. Это расслабление распространяется также на проксимальный отдел желудка (**рефлекторная релаксация**). Рефлекторная релаксация осуществляется при участии ЦНС и является одним из самых известных ваго-вагальных рефлексов (см. рис. 108.3).

Нижний сфинктер пищевода большую часть времени закрыт и препятствует попаданию агрессивного желудочного сока (пепсин и HCl) в пищевод. Попадание желудочного сока в пищевод маловероятно, если давление в нижнем сфинктере пищевода повышено. Давление в сфинктере может быть повышено под воздействием ацетилхолина, высвобождаемого из ганглионарных клеток межмышечного нервного сплетения; под воздействием α-адренергических агонистов; под воздействием гормонов, таких как гастрин (защита от попадания содержимого желудка в пищевод при усилении моторики желудка во время переваривания пищи), соматостатин и вещество P, путем паракринных влияний (гистамин, $PGF_{2\alpha}$); под воздействием богатой белками пищи, а также под воздействием высокого давления в брюшной полости (сокращение мышц брюшного пресса, ожирение, водянка живота). Давление внутри брюшной полости разорвало бы сфинктер, если бы часть нижнего сфинктера пищевода длиной 3–4 см не лежала в брюшной полости. В результате давление на сфинктер (снаружи) повышается по мере увеличения внутрибрюшного давления. Кроме того, части диафрагмы обхватывают нижний сфинктер пищевода наподобие ножниц (crura dextrum et sinistrum), что представляет собой зажимающий механизм при напряжении диафрагмы во время сокращений мышц брюшного пресса. Для защиты от рефлюкса при глотании важны интактная пищеводно-диафрагмальная связка (ligamentum phrenicoeosophageal) и сравнительно острый (His-) угол впадения пищевода в желудок.

Влияния, снижающие давление в нижнем сфинктере пищевода, **способствуют попаданию содержимого желудка в пищевод**. Наряду с ВИП и АТФ, медиаторами тормозных NCNA-нейронов межмышечного сплетения, которые опосредуют рефлекторную релаксацию, таким влиянием обладают: β-адренергические агонисты; такие гормоны, как секретин, холецистокинин, прогестерон и ГИП; паракринные влияния (NO, простагландины (PGI_2, PGE_2), дофамин); беременность (действие прогестерона); богатая жирами пища и др.

Спорадическое попадание желудочного сока в дистальный отдел пищевода — обычное с точки зрения физиологии событие, которое может происходить при давлении на наполненный желудок, при глотании (сфинктер открывается на несколько секунд) или при **внезапном расслаблении сфинктера**, которое может длиться до полуминуты и которое вызывается не актом глотания, а сильным растяжением стенки желудка. По всей видимости, такое внезапное расслабление сфинктера является частью **отрыжки**, рефлекса, с помощью которого из желудка удаляется проглоченный воздух и CO_2. Происходящее при этом попадание желудочного сока вызывает сильное снижение pH в дистальном отделе пищевода.

Три механизма отвечают за **сохранность слизистой оболочки пищевода**.

1. **Очищение объема**, т.е. быстрое удаление попавшего в пищевод содержимого желудка за счет перистальтики пищевода: 15 мл содержимого желудка остаются (за исключением небольших остаточных количеств) в пищеводе лишь 5–10 с.

2. Оставшийся после очищения объема желудочный сок имеет низкое (кислое) значение pH. Лишь постепенно pH сдвигается в щелочную сторону во время глотательного акта, т.е. проглоченная слюна, имеющая щелочную реакцию, обеспечивает **нейтрализацию pH** содержимого желудка, попавшего в пищевод. Успешность нейтрализации pH зависит от количества и буферной емкости слюны.

3. Стенка пищевода выстлана **эпителием** с крайне эффективными барьерными свойствами.

Основные **нарушения функции** пищевода возникают из-за нарушений его моторики. Вероятной причиной **ахалазии** является уменьшение числа NCNA-нейронов в межмышечном нервном сплетении пищевода, а также снижение способности реагировать на

действие ацетилхолина. Следствием этого является повышенное давление в нижнем сфинктере пищевода; рефлекторная релаксация начинается позднее и оказывается слишком слабовыраженной, поэтому давление в сфинктере во время рефлекторной релаксации практически не ослабевает, и он практически не раскрывается. Проглоченная пища накапливается в пищеводе, поэтому происходит его массивное расширение.

Слабая моторная активность пищевода (например, обусловленная **склеродермией**), преобладание воздействий, стимулирующих попадание содержимого желудка в пищевод, или нарушение названных защитных механизмов ведет к **гастроэзофагеальной рефлюксной болезни** (изжога) и патологическим изменениям слизистой оболочки пищевода, которые при определенных условиях могут переходить в карциному.

Резюме

1. Жевание и начальная фаза акта глотания выполняются только поперечно-полосатой мускулатурой.

2. Центры рефлексов, осуществляющих акты жевания и глотания, находятся в ядрах продолговатого мозга. Эфферентная и афферентная иннервации обеспечиваются тройничным нервом (n. trigeminus), языкоглоточным нервом (n. glossopharyngeus) и блуждающим нервом (n. vagus).

3. Жевание, которое требует координированной работы мышц челюсти, языка и щек, обеспечивает размельчение и перемешивание со слюной твердой пищи. Это необходимое условие для обеспечения проглатывания пищи и эффективного ферментативного расщепления питательных веществ в последующих отделах пищеварительного тракта.

4. Периодически пищевой комок проталкивается языком назад и давит на небо, что через механорецепторы и афферентные волокна языкоглоточного нерва запускает глотательный рефлекс.

5. Активность эфферентных волокон, с одной стороны, запускает волну сокращений, которая проталкивает пищевую кашицу в глотку, с другой – обеспечивает закрытие носовой полости и дыхательных путей.

6. Растяжение стенки верхней части пищевода запускает перистальтический рефлекс, который способствует продвижению пищи вниз.

7. Верхняя часть пищевода состоит из поперечно-полосатой мускулатуры, остальная его часть – из гладкой мускулатуры.

8. Растяжение стенки пищевода при проглатывании пищи вызывает волну первичной перистальтики, за которой следует вторичная волна перистальтики.

9. Гортань и верхняя треть пищевода иннервируется нейронами соматического ядра блуждающего нерва (область поперечно-полосатой мускулатуры); область гладкой мускулатуры контролируется клетками нервных сплетений стенки пищевода.

10. Оба конца пищевода «охраняются» сфинктерами, причем нижний сфинктер рефлекторно открывается уже тогда, когда начинается глотательный акт. Нижний сфинктер защищает слизистую оболочку пищевода от желудочного сока.

11. При попадании содержимого желудка в пищевод (гастроэзофагеальный рефлюкс) перистальтические волны, возникающие в пищеводе, обеспечивают удаление из пищевода содержимого желудка (очищение объема), а проглоченная с пищей слюна (содержащая ионы HCO_3^-) – нейтрализацию остатков кислого желудочного сока (нейтрализация pH). Следствием нарушения рефлекторной релаксации является ахалазия пищевода.

Вопросы для повторения

1. Какие три механизма отвечают за сохранность слизистой оболочки пищевода?

2. Расскажите о работе верхнего и нижнего сфинктеров пищевода.

3. Дайте характеристику основных нарушений функции пищевода.



ГЛАВА 108. ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА, РВОТА

108.1. МОТОРИКА ПРОКСИМАЛЬНОГО И ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДКА

Мускулатура проксимального и дистального отделов желудка функционально различается. В проксимальном отделе желудка под влиянием блуждающего нерва поддерживается равномерное тоническое напряжение стенок. Тонус снижается во время глотательного акта (рефлекторная релаксация) и когда пища попадает в желудок (расширение при наполнении).

В дистальном отделе желудка наблюдаются перистальтические волны, начинающиеся в пейсмейкерной зоне, расположенной на большой кривизне желудка. Перистальтические волны, обеспечивающие гомогенизацию пищи, контролируются клетками нервных сплетений стенки желудка. Ваго-вагальные и энтерогастральные рефлексы, так же как гастрин и некоторые другие гормоны желудочно-кишечного тракта, оказывают модулирующее воздействие на функции желудка. Мускул-запиратель привратника контролируется независимо от остальной моторики желудка. Привратник регулирует опорожнение желудка, т. е. перемещение химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку. Рвота является результатом сложного взаимодействия висцеральных и соматических рефлексов. Она способствует опорожнению содержимого желудка (и кишечника) через рот.

108.1.1. Функция хранения пищи в проксимальном отделе желудка

Проксимальный отдел желудка, состоящий из дна желудка и проксимальной части тела желудка (рис. 108.1), является **резервуаром** для принимаемой пищи; на химус со стороны стенок желудка действует низкое, но постоянное давление, которого достаточно для вытеснения химуса в двенадцатиперстную кишку всякий раз, когда открывается привратник. Мембранный потенциал клеток гладкой мускулатуры проксимального отдела желудка не обнаруживает медленных колебаний, поскольку мышечные пучки поддерживают постоянный тонус стенки этого отдела желудка (тоническое сокращение). Выраженность тонуса гладких мышц стенки желудка регулируется возбуждающими и тормозными клетками межмышечного нервного сплетения желудка, а также зависит от концентрации в плазме крови гастрина, мотилина, ГИП и других гормонов.

108.1.2. Смешивание, гомогенизация и предварительное переваривание в дистальном отделе желудка

Дистальный отдел желудка, который охватывает большую часть тела желудка и привратника (см. рис. 108.1), участвует в процессах *перемешивания* и *гомогенизации* пищи. Мембранный потенциал клеток гладкой мускулатуры в этом отделе желудка демонстрирует медленные колебания (около 3 циклов в минуту), исходящие из **пейсмейкерного центра**, расположенного в большой кривизне желудка. В момент, когда мембранный потенциал клеток мускулатуры пейсмейкерного центра достигает порогового значения для генерации спайковой активности (см. рис. 103.2), возникают регулярные циклы **перистальтических сокращений**, распространяющиеся по всему телу желудка и его антральному отделу в направлении привратника. Точно так же, как в пищеводе и кишечнике, сокращению стенки желудка предшествует расслабление гладкой мускулатуры.

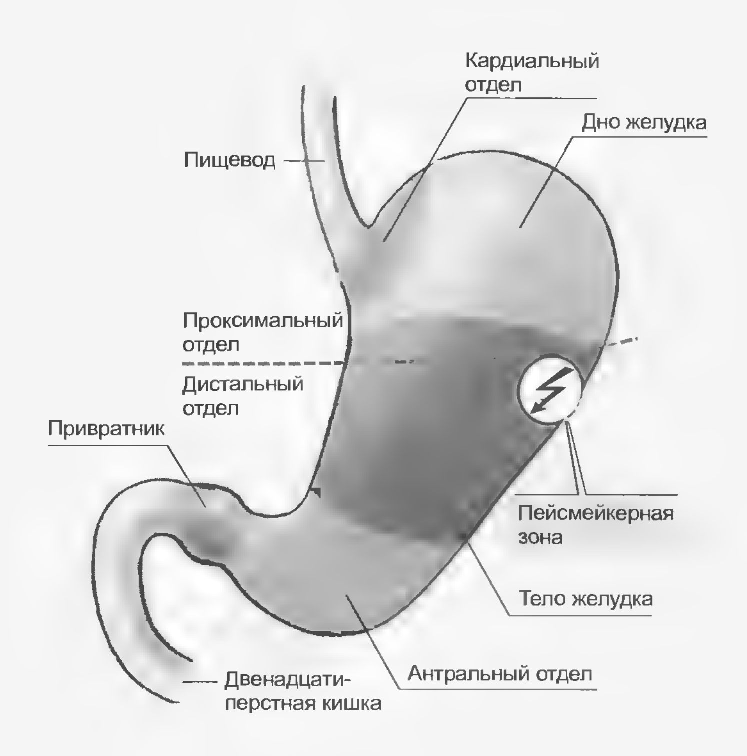


Рис. 108.1. Анатомические и функциональные отделы желудка. Функционально желудок разделяют на проксимальный отдел (тоническое сокращение: функция хранения пищи) и дистальный отдел (функция перемешивания и переработки). Перистальтические волны дистального отдела желудка начинаются в области желудка, содержащей клетки гладкой мускулатуры, мембранный потенциал которых колеблется с наибольшей частотой. Клетки этой области являются водителями ритма желудка

108.1.3. Функции привратника

Замыкающая мышца привратника образована мощной кольцеобразной мускулатурой. Обычно замыкающая мышца привратника тонически сокращена (но все же не настолько плотно, чтобы не могла проходить жидкость; рис. 108.2), однако она расслабляется синхронно с каждой волной сокращения в дистальном отделе желудка, поэтому часть химуса может попадать в двенадцатиперстную кишку. Фазе расслабления замыкающей мышцы предшествует короткая фаза сокращения. Сокращение развивается еще до того, как волна сокращения желудочной мускулатуры дойдет до привратника. Это препятствует попаданию в двенадцатиперстную кишку большей порции химуса и прежде всего больших частиц пищи; они отбрасываются через не полностью закрытое сократительное кольцо антрального отдела назад в полость желудка. Удар содержимого желудка о частично закрытый привратник способствует уже упоминавшимся выше процессам перемешивания и гомогенизации химуса.

108.1.4. Рефлекторная и гуморальная регуляция моторики желудка

В отличие от рефлексов толстого кишечника и ректума, **рефлекс расширения при наполнении проксимального отдела желудка** осуществляется ЦНС (рис. 108.3).



Рис. 108.2. Желудок и проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки на рентгеновском снимке. В просвете желудка контрастируют друг относительно друга воздух (черный) и содержащая барий контрастная масса. Обращает на себя внимание место слияния желудка и пищевода, внутри которого еще находится контрастная масса, а также форма желудка в виде буквы «J», проходящие вдоль желудка складки в просвете и узкий пилорический канал (красный круг) с примыкающей к нему С-образной двенадцатиперстной кишкой

Рефлекс расширения при наполнении запускается чув ствительными к растяжению механорецепторами же лудка в отличие от **рефлекторной релаксации** желуд ка, которая запускается механорецепторами верхнег отдела глотки и стенки пищевода. Эфферентные (мо торные) преганглионарные волокна этих двух рефлек сов приходят в желудок в составе блуждающего нерв и образуют синапсы на тормозных NCNA-нейрона межмышечного нервного сплетения. **Тонус** прокси мального отдела желудка зависит от эфферентных пре ганглионарных волокон, приходящих в желудок в со ставе блуждающего нерва и образующих синапсы н возбуждающих холинергических нейронах межмышеч ного сплетения. Реципрокная активность эфферентов блуждающего нерва, обеспечивающих осуществлени рефлекса расслабления при наполнении и регулирую щих тонус проксимального отдела желудка, координи руется продолговатым мозгом.

Нарушение нормального рефлекса расширения пр наполнении свойственно пациентам с тяжелым **Diabete mellitus**, сопровождаемым *нейропатией блуждающег нерва*. Задержка опорожнения желудка и снижени голодной моторики желудка (ММС) являются послед-

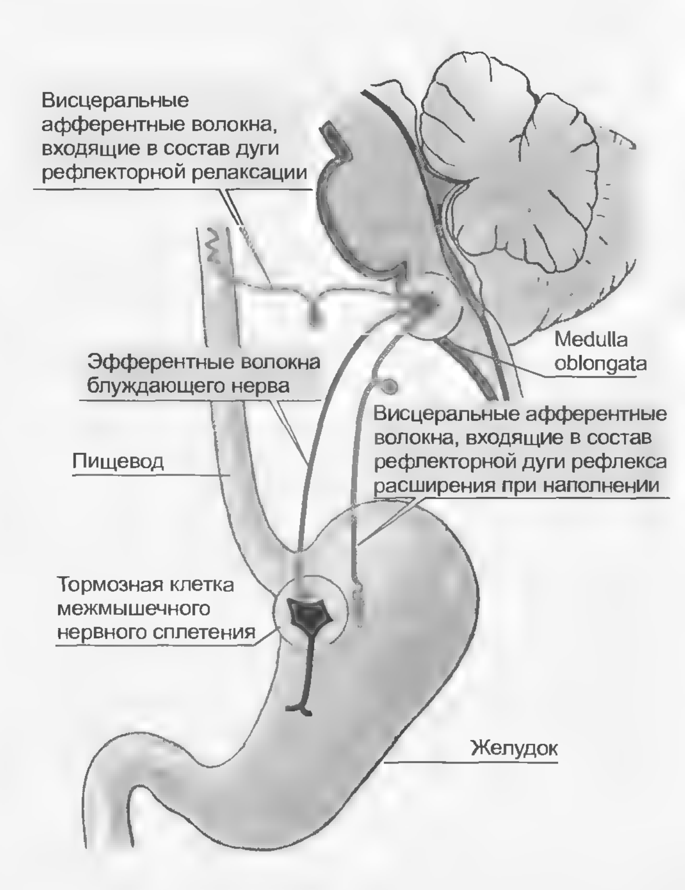


Рис. 108.3. Рефлексы проксимального отдела желудка: рефлекторная релаксация и рефлекс расширения при наполнении; рефлекторные дуги рефлексов. Рефлекторная релаксация и рефлекс расширения при наполнении отличаются друг от друга афферентным звеном рефлекторной дуги: в первом случае рефлекс запускается висцеральными афферентами глотки и верхнего отдела пищевода, а во втором — висцеральными афферентами стенки желудка

ствиями этого заболевания, что приводит к тошноте и рвоте, т.е. признакам серьезного желудочно-кишечного заболевания.

Расширение проксимального отдела желудка **стимулирует активность дистального отдела желудка.** Этот рефлекс запускается с афферентных волокон блуждающего нерва, которые отвечают также за запуск рефлекса расширения при наполнении. Эфферентная часть дуги этого рефлекса включает холинергические волокна, которые проходят к желудку в составе блуждающего нерва и образуют синапсы на возбуждающих клетках межмышечного сплетения. *Растяжение тонкого кишечника тормозит* активность дистального отдела желудка (**энтерогастральный рефлекс**). Осуществление данного рефлекса также находится под влиянием ЦНС, однако в данном случае эфферентные нервы являются адренергическими. Они являются аксонами нейронов чревного узла (ganglion coeliacum) и оказывают тормозящее действие на возбуждающие нейроны межмышечного сплетения. Висцеральные афференты, входящие в состав рефлекторной дуги данного рефлекса, проходят из тонкого кишечника к паравертебральным симпатическим ганглиям и к спинному мозгу: тело чувствительного нейрона лежит в ганглии задних корешков спинного мозга (длинное висцеральное афферентное волокно на рис. 103.8)

Тонус привратника регулируется отдельно от остальной мускулатуры дистального отдела желудка. В этом принимают участие нейроны межмышечного сплетения, блуждающие нервы и симпатические нервы. Поддержание тонуса привратника важно, поскольку поступление желчных кислот из двенадцатиперстной кишки может вызывать гастрит (воспаление слизистой оболочки желудка) и язву желудка. Обычно привратник закрывается рефлекторно, когда содержимое двенадцатиперстной кишки ретроградно попадает в дистальный отдел желудка. Этот защитный рефлекс запускается свободными аминокислотами, которые обычно в желудке не встречаются.

Хеморецепторы в проксимальном отделе **тонкого кишечника** способны оценить состав химуса и могут замедлить поступление химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку. Запускающими стимулами такого замедления являются снижение pH, возрастание осмоляльности и содержание свободных жирных кислот в химусе двенадцатиперстной кишки. Ответ на эти стимулы опосредуется такими **гормонами**, как *гастрин, холецистокинин, секретин, глюкагон* и *ГИП* (см. табл. 103.1). Эти сигнальные вещества вызывают расслабление проксимального отдела желудка и сокращение привратника желудка, что задерживает переход химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку. Еще один гормон — *мотилин* — вызывает расслабление привратника и таким образом способствует переходу химуса в двенадцатиперстную кишку. Гастрин повышает также силу сокращений в дистальном отделе желудка и увеличивает частоту медленных волн колебаний мембранного потенциала гладкомышечных клеток. Это происходит частично за счет его прямого взаимодействия с рецепторами мембран клеток гладкой мускулатуры, и частично за счет воздействия на холинергические возбуждающие клетки межмышечного сплетения. Секретин, глюкагон и ГИП снижают силу сокращений дистального отдела желудка.

Последствия нарушения регуляции перехода химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку легко показать на примере пациентов с полной или частичной гастрэктомией; они страдают от так называемого **демпинг-синдрома**, который сопровождается тошнотой и спазмами желудка, возникающими после приема пищи. Демпинг-синдром сопровождается также учащением сердцебиений, головокружением и приступами усиленного потоотделения. Это связано с тем, что содержимое желудка неконтролируемо перемещается в верхний отдел тонкого кишечника, что приводит к значительной, осмотически индуцированной секреции жидкости в тощей кишке, вследствие чего уменьшается объем крови. Еще одно последствие — быстрая реабсорбция глюкозы, которая приводит к сильным колебаниям секреции инсулина.

108.2. ЖЕЛУДОЧНЫЙ СОК НЕ ТОЛЬКО КИСЛЫЙ

В желудке твердая пища измельчается и смешивается с желудочным соком, в результате чего образуется суспензия (химус). Желудочный сок — это смесь секретов эпителия и трубчатых желез дна желудка, его тела, кардиального отдела и привратника. Стенки желез дна и тела желудка содержат: обкладочные клетки, выделяющие соляную кислоту и внутренний фактор; главные клетки, которые выделяют пепсиногены; добавочные клетки, локализованные как в поверхностном эпителии, так и в железах кардиального отдела желудка и привратника и выделяющие слизь. Со стороны эпителиальной поверхности слизистый барьер, содержащий бикарбонат, предохраняет эпителий от агрессивного воздействия пепсинов и HCl. Активаторами обкладочных клеток являются ацетилхолин (парасимпатическая система), гастрин (из G-клеток желудка и двенадцатиперстной кишки) и гистамин (из H- или ECL-клеток желудочных желез). Секреторная активность главных клеток стимулируется прежде всего гистамином и ацетилхолином.

Желудок выполняет следующие функции:

1) размельчение твердой пищи, механическое эмульгирование жиров и предварительное переваривание белков, при этом пища превращается в суспензию, *химус*;

2) желудочный сок содержит не только соляную кислоту и пепсиногены, необходимые для *переваривания белков*, но и *внутренний фактор* — белок, необходимый для реабсорбции кобаламина в тонком кишечнике.

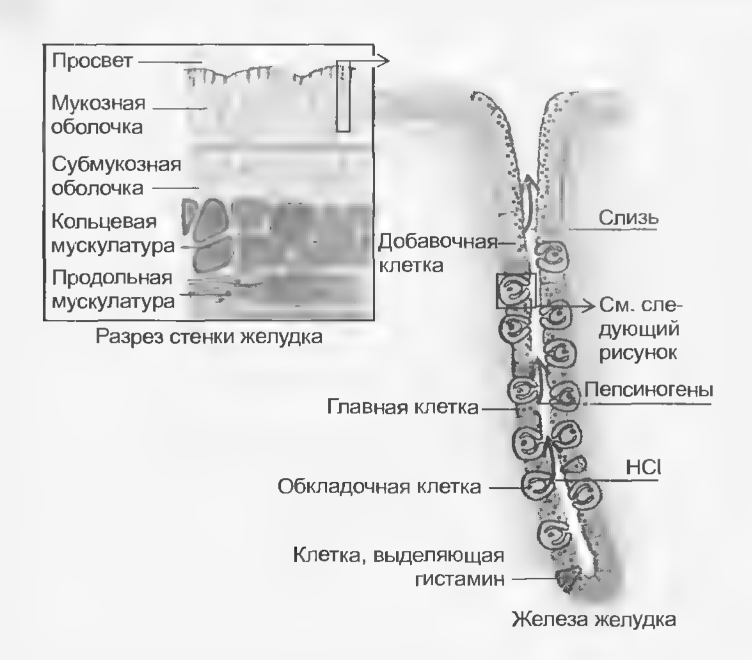


Рис. 108.4. Трубчатые железы тела желудка. Обычно около 5—7 таких желез вливается в ямку на поверхности слизистой оболочки желудка

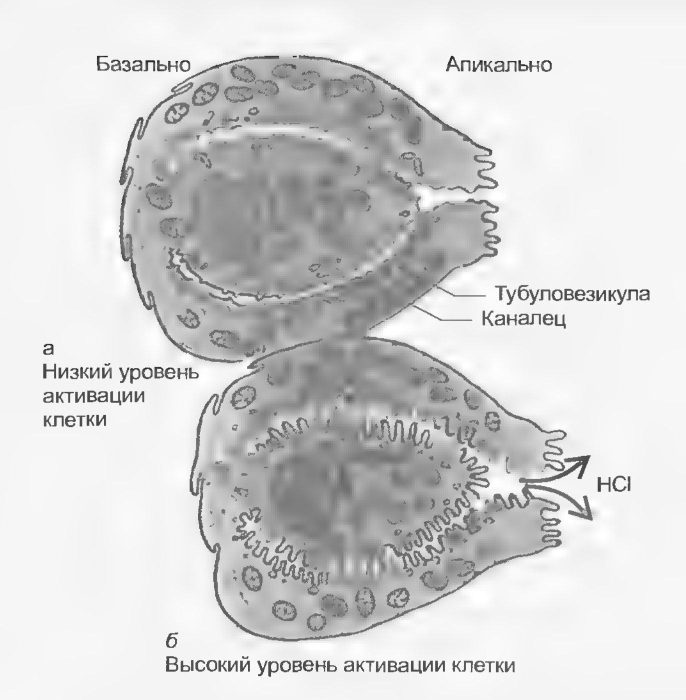


Рис. 108.5. Обкладочные клетки желудочной железы до (а) и после (б) активации. При низком уровне активации обкладочной клетки «внутриклеточный» каналец со сравнительно гладкой стенкой окружен многочисленными тубуловезикулами. Если уровень активации железы увеличивается (под влиянием ацетилхолина, гастрина и/или гистамина), то тубуловезикулы встраиваются в мембрану канальцев, в результате чего мембрана приобретает складчатость, и секреция HCl может осуществляться через очень большую поверхность

Поверхность желудка покрыта однослойным высокопризматическим эпителием, который прерывается многочисленными ямками – местами выхода протоков желез желудка. Клетки желез в кардиальном отделе желудка и пилорической области выделяют слизь. Дно и тело желудка содержат **главные, обкладочные и добавочные клетки** (рис. 108.4). Эндокринные клетки, продуцирующие прежде всего гастрин и гистамин, также расположены в железах желудка. Главные клетки содержат (типичный для синтезирующих белок клеток) шероховатый эндоплазматический ретикулум и зимогенные гранулы; внутри них упакованы пепсиногены, которые при стимуляции посредством экзоцитоза выделяются в просвет железы, где при pH < 3 превращаются в активные пепсины (см. далее).

108.2.1. Обкладочные клетки выделяют соляную кислоту

Активированные обкладочные клетки выделяют большие количества изотоничной жидкости, которая содержит соляную кислоту концентрацией до 150 ммоль/л; активация сопровождается выраженными морфологическими изменениями обкладочных клеток (рис. 108.5). Слабоактивированная клетка обладает сетью узких, разветвленных **канальцев** (диаметр просвета – около 1 мкм), которые открываются в просвет железы. Кроме того, в слое цитоплазмы, граничащем с просветом канальца, наблюдается большое количество **тубуловезикул**. В мембрану тубуловезикул встроены **K^+/H^+-АТФаза** и ионные **K^+- и Cl^--каналы**. При сильной активации клетки тубуловезикулы встраиваются в мембрану канальцев. Таким образом, значительно увеличивается поверхность мембраны канальцев и в нее встраиваются необходимые для секреции HCl транспортные белки (K^+/H^+-АТФаза) и ионные каналы для K^+ и Cl^- (рис. 108.6). При снижении уровня активации клетки тубуловезикулярная мембрана отщепляется от мембраны канальца и сохраняется в везикулах.

Механизм секреции HCl сам по себе необычен, поскольку он осуществляется H^+/K^+-транспортирующей АТФазой в люминальной (канальцевой) мембране, а не так как это часто встречается во всем организме — с помощью Na^+/K^+-АТФазы базолатеральной мембраны. Na^+/K^+-АТФаза обкладочных клеток обеспечивает постоянство внутренней среды клетки: в частности, способствует клеточному накоплению ионов K^+ (см. рис. 108.6).

Два наиболее часто встречаемых заболевания, **язва желудка** и болезненная **изжога** в результате *попадания желудочного сока в пищевод* (*гастроэзофагеальный рефлюкс*), могут эффективно излечиваться в случае, когда соляная кислота нейтрализуется так называемыми антацидами. Кроме того, секреция HCl может затормаживаться за счет блокады *ранитидином* H_2-рецепторов (Histamine$_2$-receptors) обкладочных клеток или торможения активности H^+/K^+-АТФазы *омепразолом*.

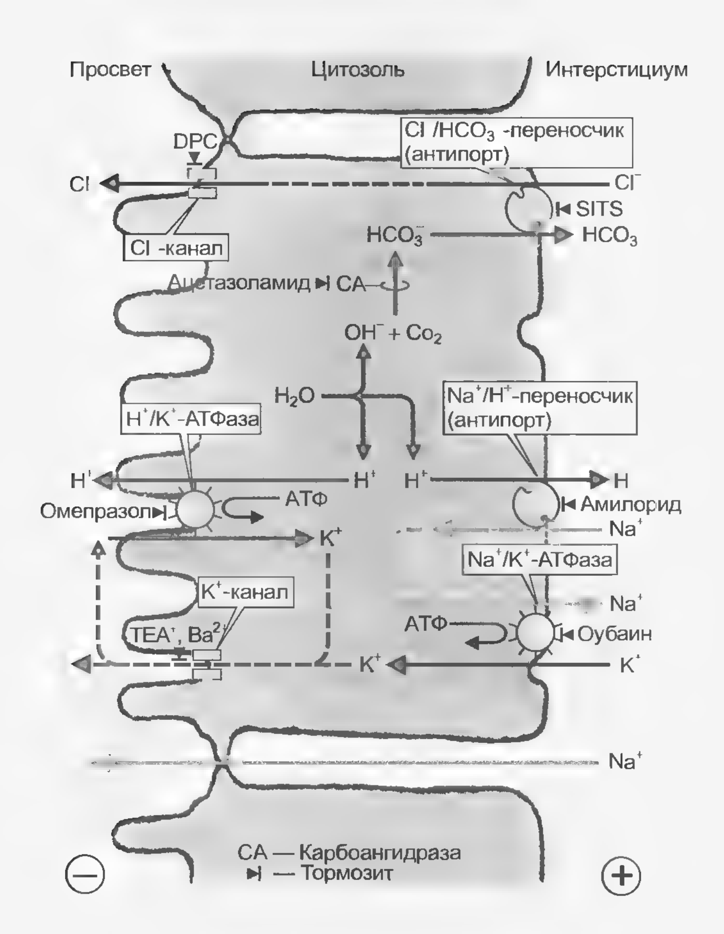


Рис. 108.6. Секреция HCl обкладочными клетками желудочных желез. В секреции HCl можно обнаружить два компонента: первый компонент (не подвержен стимуляции) связан с активностью Na^+/K^+-АТФазы, локализованной в базолатеральной мембране; второй компонент (подвержен стимуляции) обеспечивается H^+/K^+-АТФазой. (1) Na^+/K^+-АТФаза поддерживает в клетке высокую концентрацию ионов K^+, которые могут выходить из клетки через каналы в полость желудка. Одновременно Na^+/K^+-АТФаза способствует выведению из клетки натрия, который накапливается в клетке в результате работы белка-переносчика, обеспечивающего по механизму вторично активного транспорта обмен Na^+/H^+ (антипорт). На каждый выведенный ион H^+ в клетке остается один ион OH^-, который взаимодействует с CO_2 с образованием HCO_3^-. Катализатором этой реакции является карбоангидраза. Анион бикарбоната выходит из клетки через базолатеральную мембрану в обмен на анион Cl^-, который затем поступает в полость желудка (через Cl^--каналы апикальной мембраны). (2) На люминальной мембране H^+/K^+-АТФаза обеспечивает обмен ионов K^+ на ионы H^+, которые выходят в полость желудка, которая обогащается HCl. На каждый выделенный ион H^+ и в данном случае с противоположной стороны (через базолатеральную мембрану) клетку покидает один анион HCO_3^-. Ионы K^+ накапливаются в клетке, выходят в полость желудка через K^+-каналы апикальной мембраны и затем снова попадают в клетку в результате работы H^+/K^+-АТФазы (циркуляция ионов K^+ через апикальную мембрану). Следует обратить внимание на тот факт, что уровень секреции HCl зависит лишь от активности H^+/K^+-АТФазы: при стимуляции клетки и увеличении активности усиливается секреция HCl; если же активность затормаживается омепразолом, то секреция снижается. Работа Na^+/K^+-АТФазы направлена на возмещение ионов K^+, которые теряются с желудочным соком (DPC, SITS; см. подпись к рис. 104.5)

108.2.2. Главные клетки выделяют эндопептидазы

Пепсин — протеолитический фермент – выделяется главными клетками желез желудка человека в неактивной форме (**пепсиноген**). Активация пепсиногена осуществляется аутокаталитически: вначале от молекулы пепсиногена в присутствии соляной кислоты (pH < 3) отщепляется пептидная цепочка длиной около 45 аминокислот и образуется активный пепсин, который способствует активации других молекул. Активация пепсиногена поддерживает стимуляцию обкладочных клеток, выделяющих HCl. Встречающийся в желудочном соке маленького ребенка **гастриксин (пепсин С)** соответствует *лабферменту* (химозину, реннину) теленка. Он расщепляет определенную молекулярную связь между фенилаланином и метионином (Phe-Met-связь) в *казеиногене* (растворимый белок молока), благодаря чему этот белок превращается в нерастворимый, но лучше перевариваемый казеин («свертывание» молока).

108.2.3. Механизм защиты стенки желудка от самопереваривания

Целостности эпителия желудка прежде всего угрожает протеолитическое действие пепсина в присутствии соляной кислоты. От такого самопереваривания желудок защищает **толстый слой тягучей слизи**, которая выделяется эпителием стенки желудка, добавочными клетками желез дна и тела желудка, а также кардиальными и пилорическими железами. Хотя пепсин и может расщеплять муцины слизи в присутствии соляной кислоты, большей частью это ограничивается самым верхним слоем слизи, поскольку более глубокие слои содержат **бикарбонат**, который выделяется клетками эпителия и способствует нейтрализации соляной кислоты. Таким образом, через слой слизи существует градиент H^+: от более кислого в полости желудка до щелочного на поверхности эпителия.

Повреждение эпителия желудка не обязательно ведет к серьезным последствиям при условии, что дефект будет быстро устранен. В действительности такие повреждения эпителия встречаются достаточно часто; однако они быстро устраняются за счет того, что соседние клетки распластываются, мигрируют в боковом направлении и закрывают дефект. Вслед за этим встраиваются новые клетки, образующиеся в результате митотического деления.

108.2.4. Мозг, желудок и кишечник управляют секрецией желудочного сока

Различают три фазы регуляции секреции желудочного сока: цефалическая (от греч. — исходящий из головы), желудочная и кишечная.

Во время **цефалической фазы** секреция желудочного сока стимулируется парасимпатическими волокнами блуждающего нерва: она запускается стимулами, связанными с приемом пищи (запах, вкус) и недостат-

ком глюкозы в крови, поступающей в мозг, – такая ситуация наблюдается при ощущении голода и индуцированной инсулином гипогликемии. Блуждающий нерв вызывает секрецию желудочного сока как за счет высвобождения ацетилхолина, непосредственно активирующего обкладочные клетки, так и за счет выделения гастрина, которое запускается высвобождением GRP (гастрин-рилизинг пептида).

В **желудочной фазе** секреция желудочного сока поддерживается за счет растяжения стенки желудка. Рефлексы, протекающие с участием ЦНС, и рефлексы автономной нервной системы контролируют секрецию на данной фазе. Кроме того, стимулирующее действие на секрецию желудочного сока оказывают содержащиеся в химусе продукты расщепления белков и ионы Ca^{2+} желудочного сока. Эти вещества вызывают усиленную секрецию гастрина: в первую очередь железами привратника. Механизм этого влияния не известен. Во время **кишечной фазы** секреция желудочного сока поддерживается благодаря тому, что химус перемещается в двенадцатиперстную кишку. Предполагается, что реабсорбированные и поступающие в кровь аминокислоты действуют на обкладочные клетки (возможно вместе с неизвестным кишечным гормоном).

Наряду с названными стимулирующими механизмами регуляции секреции желез желудка необходимы также **тормозные влияния** на секрецию желудочного сока. Содержимое желудка частично нейтрализует соляную кислоту, поэтому при наполненном желудке pH в его полости составляет 3—4. По мере перемещения химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку уровень pH сдвигается в более кислую сторону. Более кислый уровень pH в полости желудка тормозит выброс гастрина, поэтому его концентрация в плазме крови снижается, и вслед за этим прекращается стимуляция обкладочных клеток. Еще один механизм отрицательной обратной связи заключается в том, что в конце опорожнения желудка pH поступающего в двенадцатиперстную кишку химуса лежит в области более кислых значений, чем в начале процесса опорожнения желудка. Кислая среда химуса вызывает в двенадцатиперстной кишке высвобождение секретина и ГИП, которые инактивируют обкладочные клетки. Подобное также наблюдается при высоком содержании жира и гипертоничности химуса.

В **регуляции секреции соляной кислоты** принимают участие три вещества-активатора, для которых на мембране обкладочных клеток имеются рецепторы:

гистамин из ECL- или H-клеток действует через H_2-рецепторы;

ацетилхолин, выделяющийся из нервных окончаний – через мускариновые холинорецепторы (типа M_3);

гастрин, выделяющийся клетками привратника и двенадцатиперстной кишки через гастриновые рецепторы ($XЦK_B$).

В то время как гастрин и ацетилхолин активируют фосфолипазу C в обкладочных клетках и тем самым запускают инициируемую фосфатидилинозитолом цепь процессов (в результате чего возрастает концентрация ионов Ca^{2+} в клетке), связывание гистамина с H_2-рецепторами ведет к возрастанию внутриклеточной концентрации цАМФ. Гистамин, гастрин и ацетилхолин действуют на обкладочные клетки синергично, т.е. когда один из трех стимуляторов инактивируется, эффективность действия двух других снижается. Секреция соляной кислоты вновь снижается при уменьшении концентрации гастрина и ацетилхолина, и при торможении H-клеток холинергическими СИГ- и CGRP-нейронами.

Регуляция главных клеток, секретирующих пепсиноген, осуществляется ацетилхолином и гистамином. Одновременно секрецию пепсиногена стимулирует повышенная концентрация ионов H^+, поэтому в данном случае гастрин оказывает косвенное действие как вещество, повышающее концентрацию ионов H^+.

Секреция слизи и бикарбоната клетками слизистой оболочки желудка поддерживается постоянно, однако их активность возрастает в присутствии гормонов холецистокинина и секретина, а также простагландинов, таких как PGE_2. Бикарбонат защищает клетки слизистой оболочки желудка от самопереваривания. Желчные соли и нестероидные тормозящие воспаление медикаменты, такие как, например ацетилсалициловая кислота, тормозят секрецию бикарбоната за счет того, что блокируют циклооксигеназу 1 и тем самым затормаживают процесс синтеза простагландина. Поэтому использование данных медикаментов может приводить к появлению язв желудка.

108.3. ПУТЬ НАЗАД: РВОТА И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Осуществление **рвотного рефлекса** зависит от взаимодействия вегетативной и соматической нервных систем. Рвотный рефлекс может быть вызван разными **причинами**. Стимулами, запускающими рвотный рефлекс, являются боли в желудочно-кишечном тракте, информация о которых приходит в ЦНС по висцеральным афферентам (блуждающий и чревный нервы); токсины в крови, действующие через хеморецепторную «триггерную зону» на рвотный центр продолговатого мозга; специфическая стимуляция вестибулярного аппарата. Рвота может запускаться вышележащими центрами головного мозга (таламус, гипоталамус, кора мозга). Также прослеживается связь между гормональной стимуляцией рвотного центра и наблюдаемой во время беременности утренней рвотой (vomitus matutinus).

В первую очередь рвота является **защитным рефлексом**: пища, которая плохо пахнет (например, из-за токсических продуктов гниения) или выделяет в желудке токсины, должна быть удалена из организма. Хроническая рвота приводит, однако, к потере воды, ионов K^+ и H^+ (нереспираторный алкалоз).

Рвотный рефлекс состоит из четырех фаз:

1) сначала диафрагма опускается вниз при закрытой голосовой щели, благодаря чему давление внутри

грудной клетки (и внутри пищевода) становится отрицательным;

2) примерно через полсекунды происходит расслабление желудка и нижнего сфинктера пищевода. Одновременно сокращаются мышцы стенки брюшной полости и двенадцатиперстной кишки, благодаря чему содержимое желудка через нижний сфинктер пищевода выталкивается наверх;

3) сокращение продольной мускулатуры пищевода укорачивает его. Грудная полость расширяется, в результате давление внутри нее (и соответственно в пищеводе) снижается еще сильнее;

4) наконец, сокращается антральный отдел желудка, верхний отдел пищевода расслабляется, и содержимое желудка выводится наружу через рот.

Прогрессирующее ощущение тошноты, предшествующее рвотному акту, сопровождается феноменом **обратной перистальтики** в тонком кишечнике. В тощей и подвздошной кишке возникают волны сокращения, которые распространяются в оральном направлении и достигают верхнего отдела двенадцатиперстной кишки непосредственно перед началом акта рвоты. Подобным образом содержимое тонкого кишечника может удаляться из организма (рвота желчью).

Резюме

1. Мускулатура проксимального и дистального отделов желудка функционально различается.

2. В проксимальном отделе желудка под влиянием блуждающего нерва поддерживается равномерное тоническое напряжение стенок. Тонус снижается во время глотательного акта (рефлекторная релаксация) и когда пища попадает в желудок (расширение при наполнении).

3. В дистальном отделе желудка наблюдаются перистальтические волны, начинающиеся в пейсмейкерной зоне, расположенной на большой кривизне желудка.

4. Перистальтические волны, обеспечивающие гомогенизацию пищи, контролируются клетками нервных сплетений стенки желудка.

5. Ваго-вагальные и энтерогастральные рефлексы, так же как гастрин и некоторые другие гормоны желудочно-кишечного тракта, оказывают модулирующее воздействие на функции желудка.

6. Мышца-запиратель привратника контролируется независимо от остальной моторики желудка. Привратник регулирует опорожнение желудка, т.е. перемещение химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку.

7. Рвота является результатом сложного взаимодействия висцеральных и соматических рефлексов. Она способствует опорожнению желудка (и кишечника) через рот.

8. В желудке твердая пища измельчается и смешивается с желудочным соком, в результате образуется суспензия (химус).

9. Желудочный сок — это смесь секретов эпителия и трубчатых желез дна желудка, его тела, кардиального отдела и привратника. Стенки желез дна и тела содержат обкладочные клетки, выделяющие соляную кислоту и внутренний фактор; главные клетки, которые выделяют пепсиногены; добавочные клетки, локализованные как в поверхностном эпителии, так и в железах кардиального отдела желудка и привратника и выделяющие слизь.

10. Со стороны эпителиальной поверхности слизистый барьер, содержащий бикарбонат, предохраняет эпителий от агрессивного воздействия пепсинов и HCl. Активаторами обкладочных клеток являются ацетилхолин (парасимпатическая система), гастрин (из G-клеток желудка и двенадцатиперстной кишки) и гистамин (из H- или ECL-клеток желудочных желез). Секреторная активность главных клеток стимулируется прежде всего гистамином и ацетилхолином.

Вопросы для повторения

1. Чем моторика проксимального отдела желудка отличается от моторики дистального отдела желудка?

2. Как осуществляется смешивание, гомогенизация и предварительное переваривание в дистальном отделе желудка?

3. Каковы функции привратника?

4. Расскажите о рефлекторной и гуморальной регуляции моторики желудка.

5. Перечислите функции желудка.

6. Расскажите о функциях обкладочных клеток.

7. Опишите механизм секреции соляной кислоты.

8. Расскажите о функциях главных клеток.

9. Как стенка желудка защищает себя от переваривания?

10. Назовите три фазы секреции желудочного сока и расскажите о них.

11. Какие вещества принимают участие в регуляции секреции соляной кислоты?

12. Почему рвота является защитным рефлексом? Расскажите о механизме рвоты.



ГЛАВА

МОТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ И СЕКРЕЦИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА: ПЕЧЕНЬ И ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

109.1. МОТОРИКА ТОНКОГО КИШЕЧНИКА

Частота колебаний мембранных потенциалов клеток гладкой мускулатуры тонкого кишечника снижается в дистальном направлении. Изменения мембранного потенциала через межклеточные щелевые контакты передаются от клеток гладкой мускулатуры с высокой частотой колебаний мембранного потенциала на соседние клетки с более низкой частотой колебаний. Проксимальный отдел тонкого кишечника является водителем ритма для более дистальных участков, и волны сокращений гладкой мускулатуры распространяются в дистальном направлении. ЦНС контролирует средний уровень потенциала покоя и амплитуду медленных волн и тем самым тонус и появление ритмических сокращений. Эфферентные нервы парасимпатической нервной системы образуют синапсы как на тормозных, так и на возбуждающих нейронах сплетения, тогда как волокна симпатической нервной системы оказывают тормозное воздействие на моторику кишечника (исключение составляет мускулатура сфинктера). Эфферентное звено рефлекса, останавливающего моторику кишечника при запоре и перитоните, обеспечивается волокнами симпатической нервной системы.

Главные типы моторной активности тонкого кишечника (ритмическая сегментация и перистальтика), а также голодная моторика уже были описаны в общих чертах в гл. 108; здесь же подробнее должны быть рассмотрены лишь некоторые важные моменты.

109.1.1. Медленные колебания мембранных потенциалов в дистальном отделе становятся еще медленнее

Частота медленных колебаний мембранного потенциала клеток гладкой мускулатуры тонкого кишечника прогрессивно снижается в направлении от двенадцатиперстной кишки в сторону терминального отдела подвздошной кишки (рис. 109.1). Сокращения мышц имеют ту же частоту, что и волны мембранного потенциала. Сокращения пучков, образующих слой кольцевой мускулатуры тонкого кишечника, приводят к образованию перехватов. Клетки гладкой мускулатуры соединены между собой электротоническими межклеточными контактами. Мышечные клетки продольной гладкой мускулатуры с высокой частотой колебаний мембранного потенциала образуют **пейсмейкерную зону**, которая возбуждает лежащие дистальнее клетки гладкой мускулатуры с низкой частотой колебаний мембранного потенциала. **Волна сокращений гладкой мускулатуры** распространяется по кишечнику с частотой, заданной пейсмейкерной зоной. После прохождения по кишечнику волна сокращений приходит в определенную точку, где частота колебаний мембранного потенциала, заданная пейсмейкерной зоной, оказывается слишком высокой для того, чтобы возбуждать клетки гладкой мускулатуры данной области. Колебания мембранного потенциала в этой области становятся нерегулярными и постепенно затухают. Дистальнее этой точки мышечные клетки сокращаются в соответствии с их собственным эндогенным ритмом и, таким образом, становятся новыми водителями ритма для расположенных более дистально участков (см. рис. 109.1). Поэтому волны сокращения гладкой мускулатуры обычно распространяются только в направлении падения частоты, т. е. от двенадцатиперстной кишки к подвздошной кишке (исключение: рвота).

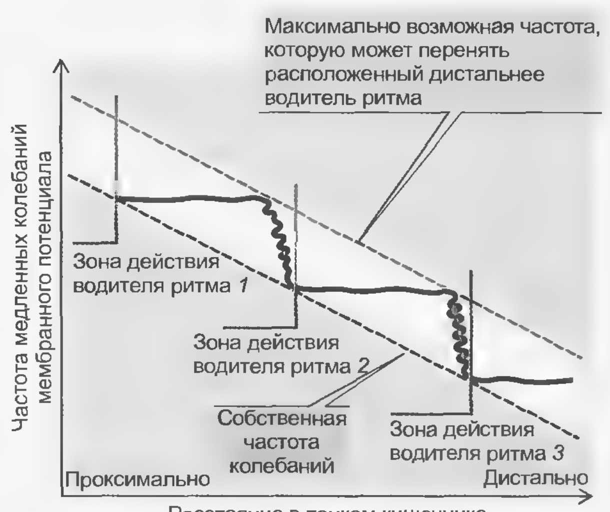


Рис. 109.1. Частота колебаний мембранного потенциала клеток гладкой мускулатуры тонкого кишечника изменяется скачкообразно в проксимально-дистальном направлении. Горизонтальные отрезки красной кривой показывают, что лежащие проксимально отрезки пейсмейкерной зоны определяют ритм медленных волн (и тем самым частоту ритмических сокращений), лежащих дистальнее мышечных клеток. Эта передача частоты колебаний мембранного потенциала прерывается тогда (снижающиеся зигзагообразные части кривой), когда задаваемая проксимально частота превышает максимально возможную собственную частоту лежащих дистальнее мышечных клеток (синяя штриховая линия). С этого момента данные клетки берут на себя (со свойственной им частотой; фиолетовая штриховая линия) роль водителей ритма для лежащих дальше участков мускулатуры кишечника

109.1.2. Рефлекторная регуляция тонуса: роль ЦНС

Нервные волокна, приходящие в кишечник из ЦНС, выполняют две важные функции: 1) они регулируют деятельность клеток сплетения и **мышечный тонус** стенки кишечника; 2) они образуют эфферентное звено **рефлексов кишечника, осуществляемых при участии ЦНС**. Волокна **парасимпатической системы** образуют синапсы на нейронах сплетения тонкого кишечника: как на возбуждающих (холинергические и возбуждающие NCNAергические), так и на тормозных (тормозные NCNAергические) нейронах. Из этого следует, что в состав блуждающего нерва и тазовых нервов входят два типа нервных волокон: одни из них повышают мышечный тонус стенки кишечника, а другие снижают. Какое влияние будет преобладать, зависит от сигналов центров, находящихся в ядрах продолговатого мозга и крестцового отдела спинного мозга. Нейроны этих отделов ЦНС получают информацию от висцеральных афферентов и из вышележащих отделов ЦНС. Большинство постганглионарных **симпатических нервных волокон** заканчивается на возбуждающих нейронах нервных сплетений кишечника и оказывает на них тормозное воздействие, поэтому превалирующее действие повышенной активности симпатических эфферентов — снижение тонуса мышц в кишечнике. Поскольку дополнительно некоторые симпатические волокна подходят прямо к запирающим мышцам сфинктера, то его тонус увеличивается с увеличением активности симпатической системы.

109.1.3. Парез кишечника — тоже рефлекс

Важным рефлексом кишечника, осуществляемым при участии ЦНС, является остановка его моторики (парез). При этом тонкий кишечник как единое целое реагирует на сильное локальное растяжение стенки, которое может возникнуть при нарушении проходимости. Эфферентное звено этого рефлекса обеспечивается симпатическими нервами. Рефлекс препятствует возникновению сильных перистальтических волн сокращения, которые вызываются растяжением стенки кишечника и могут приводить к накоплению химуса проксимальнее места перекрытия. Этот рефлекс является причиной **паралитического илеуса** при перитоните или после лапаротомии. Парез кишечника запускается локализованным в брюшной полости стимулом, который может возникнуть в результате хирургического вмешательства, а также при кишечной инфекции.

109.2. ЭКЗОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Экзокринные отделы поджелудочной железы выделяют из клеток долек пищеварительные ферменты, которые растворены в жидкости с нейтральным pH и обогащенной ионами Cl^-, а из клеток выводящих протоков — свободную от белков щелочную жидкость. К пищеварительным ферментам относятся амилазы, липазы и протеазы. Бикарбонат в секрете клеток выводящих протоков необходим для нейтрализации соляной кислоты, которая поступает с химусом из желудка в двенадцатиперстную кишку. Ацетилхолин из окончаний блуждающего нерва активирует секрецию в клетках долей, тогда как секреция клеток в выводящих протоках стимулируется прежде всего секретином, синтезируемым в S-клетках слизистой оболочки тонкого кишечника. За счет модуляторного влияния на холинергическую стимуляцию холецистокинин (ХЦК) воздействует на ацинарные клетки, в результате их секреторная активность усиливается. Холецистокинин также оказывает стимулирующее влияние на уровень секреции клеток эпителия протока поджелудочной железы.

109.2.1. Ультраструктура секреторных клеток

Наряду с эндокринной частью поджелудочная железа включает экзокринный аппарат, который состоит из гроздеобразных концевых участков — **ацинусов** (до-

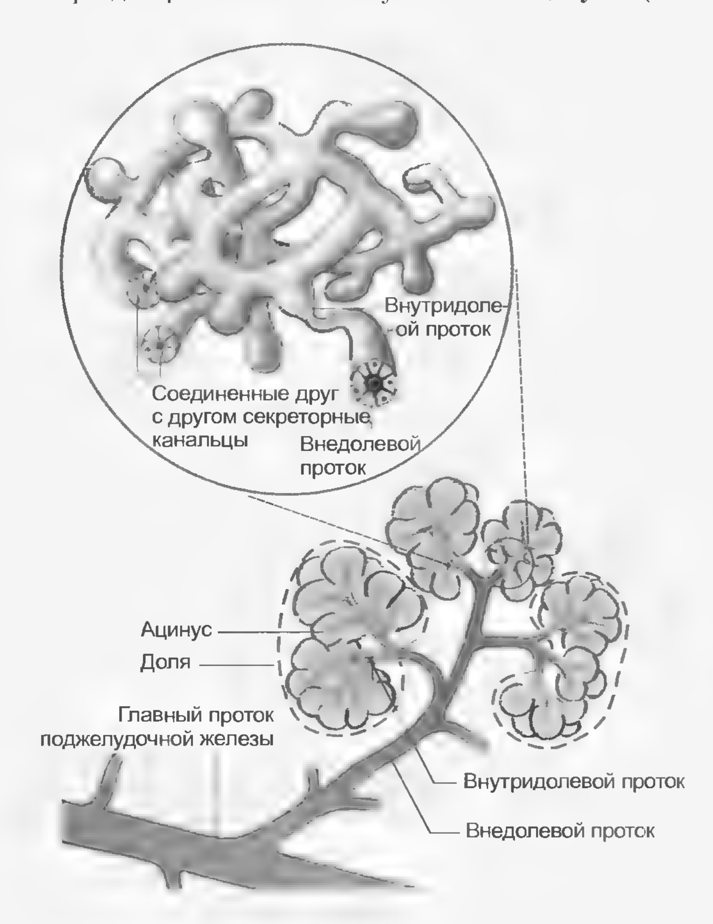


Рис. 109.2. Строение экзокринной части поджелудочной железы. На нижней части рисунка схематично отображено существовавшее до настоящего времени представление о разветвленной системе протоков, на концах которых расположены ацинусы (концевые участки). На увеличенном изображении видно, что в действительности ацинус является сетью соединенных друг с другом секреторных канальцев. Внедолевой проток соединен через тонкий внутридолевой проток с такими секреторными канальцами

лей). Они расположены на концах разветвленной системы протоков, эпителий которых выглядит сравнительно однотипно (рис. 109.2). По сравнению с другими экзокринными железами в поджелудочной железе особенно заметно полное отсутствие миоэпителиальных клеток. Последние в других железах поддерживают концевые участки во время секреции, когда давление в выводящих протоках возрастает (см. рис. 106.3). Отсутствие миоэпителиальных клеток в поджелудочной железе означает, что ацинарные клетки во время секреции легко лопаются, поэтому определенные ферменты, предназначенные на экспорт в кишечник, попадают в интерстициум поджелудочной железы. Если отток секрета затруднен, как при муковисцидозе (цистический фиброз); если сок поджелудочной железы особенно тягуч; или когда выводящий проток сужен в результате воспаления или отложений, то это может приводить к воспалению поджелудочной железы (**панкреатиту**). Главной причиной хронического панкреатита является многолетняя алкогольная зависимость (> 80 г/сут).

109.2.2. Экспорт ферментов и других белков

В отличие от клеток протока, ацинарные клетки выделяют **пищеварительные ферменты** (табл. 109.1). Кроме того, ацинусы поставляют **неферментативные белки**, такие как иммуноглобулины и гликопротеины. Пищеварительные ферменты (амилазы, липазы, протеазы, ДНКазы) необходимы для нормального переваривания составных частей пищи. Существуют данные, что набор ферментов изменяется в зависимости от состава принятой пищи. Поджелудочная железа, чтобы защитить себя от переваривания своими же протеолитическими ферментами, выделяет их в форме неактивных предшественников. Так, трипсин, например, секретируется в виде трипсиногена. В качестве дополнительной защиты сок поджелудочной железы содержит ингибитор пепсиногена.

109.2.3. Изотоничный сок поджелудочной железы: чем больше ионов HCO_3^-, тем меньше ионов Cl^-

Поджелудочная железа выделяет около 2 л жидкости в день. Во время переваривания уровень секреции возрастает во много раз по сравнению с состоянием покоя (пауза между процессами переваривания 0,2 – 0,3 мл/мин; см. рис. 109.4). Такое увеличение скорости секреции у человека является достижением прежде всего эпителиальных клеток выводящих протоков. В то время, как ацинарные клетки выделяют нейтральный богатый хлоридом сок с растворенными в нем пищеварительными ферментами (подобный механизм секреции изображен на рис. 104.4), эпителий выводящих протоков поставляет щелочную жидкость с высокой концентрацией бикарбоната (рис. 109.3), которая у человека составляет больше 100 ммоль/л. В результате смешивания этого секрета с содержащим HCl химусом pH увеличивается до значений, при которых пищеварительные ферменты максимально активированы.

Если эпителием протока выделяется слишком мало щелочной жидкости или в ацинусах секретируется слишком мало ферментов, то это приводит к **пищева-**

Таблица 109.1

Свойства важнейших ферментов поджелудочной железы

Фермент (профермент)*	EC-код**	Функция
Трипсин(оген)ы 1, 2 и 3	3.4.21.4	Гидролиз пептидных Arg- и Lys-связей
Химотрипсин(оген)ы А и Б	3.4.21.1	Гидролиз пептидных Phe-, Tyr- и Trp-связей
(Про)эластазы 1 и 2	3.4.21.11	Гидролиз пептидных связей, образованных алифатическими аминокислотами
Калликреин(оген)ы 1, 2 и 3	3.4.21.8	Гидролиз пептидных Arg- и Lys-связей
(Про)карбоксипептидазы А1 и А2	3.4.17.1	С-концевой гидролиз пептидных Phe-, Tyr- и Trp-связей
(Про)карбоксипептидазы Б1 и Б2	3.4.17.1	С-концевой гидролиз пептидных Arg- и Lys-связей
(Про)фосфолипаза А2	3.1.1.4	Гидролиз 1,2-диацил-глицеролфосфохолинов в позиции 2
Панкреатическая липаза	3.1.1.3	Гидролиз C_1- и C_2-связей эфира глицерина
(Про)колипазы I и II	—	Кофактор для панкреатической липазы
РНКаза	3.1.27.5	Гидролиз фосфоэфирных связей РНК
ДНКаза I	3.1.21.1	Гидролиз ДНК на 3′-конце фосфоэфирных связей
ДНКаза II	3.1.22.1	Гидролиз ДНК на 5′-конце фосфоэфирных связей
Неспецифическая карбоксилэстераза	3.1.1.1	Гидролиз всех эфиров
Панкреатическая α-амилаза	3.2.1.1	Гидролиз α-1,4-гликозидных связей крахмала

* Многие пищеварительные ферменты поджелудочной железы существуют в двух и более формах, которые отличаются друг от друга относительными молекулярными массами, оптимальными значениями pH и изоэлектрическими точками.

** Классификационная система Enzyme Commission. International Union of Biochemistry.

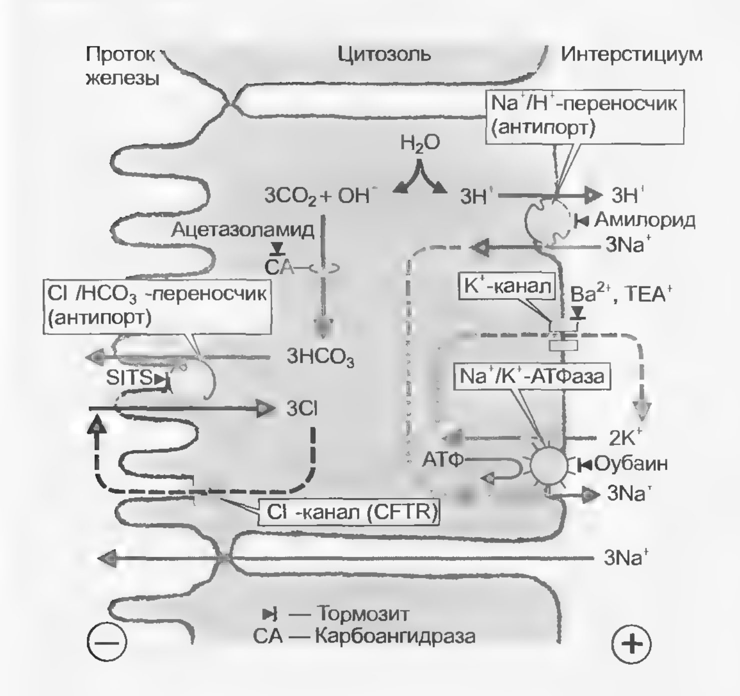


Рис. 109.3. Механизм **секреции $NaHCO_3$ в клетках протока поджелудочной железы** похож на секрецию $NaHCO_3$ в кишечнике (см. рис. 104.3), поскольку он также зависит от локализованной на базолатеральной мембране Na^+/K^+-АТФазы и белка-переносчика, осуществляющего обмен ионов Na^+/H^+ (антипорт) через базолатеральную мембрану. Однако в данном случае HCO_3^- попадает в проток железы не через ионный канал, а с помощью белка-переносчика, обеспечивающего анионный обмен. Для поддержания его работы подключенный параллельно Cl^--канал должен обеспечивать рециркуляцию ионов Cl^-. Этот Cl^--канал (CFTR — **C**ystic **F**ibrosis **T**ransmembrane Conductance **R**egulator) дефектен у пациентов с муковисцидозом (Cystic Fibrosis), что делает секрет поджелудочной железы более тягучим и бедным анионами HCO_3. Жидкость в протоке железы заряжается отрицательно по отношению к интерстициальной в результате выхода из клетки Cl^- в просвет протока (и проникновения ионов K^+ в клетку через базолатеральную мембрану), что способствует пассивной диффузии ионов Na^+ в проток железы по межклеточным плотным контактам. Высокий уровень секреции анионов HCO_3^- возможен, по всей видимости, потому что HCO_3 вторично активно транспортируется в клетку с помощью белка-переносчика, осуществляющего сопряженный транспорт Na^+/HCO_3^- (симпорт; белок-переносчик NBC, на рисунке не изображен; белок-переносчик SITS; см. подпись к рис. 104.5)

рительной недостаточности, т.е. к недостаточному гидролизу и всасыванию продуктов гидролиза пищеварительных веществ (**мальабсорбция; malabsorbtion**) и в конце концов к недостатку определенных веществ в организме (**мальдигестии; malnutrition**). Пациенты с муковисцидозом страдают от таких нарушений, поскольку у них тягучий сок поджелудочной железы вызывает хронический панкреатит и, как следствие, замещение клеток поджелудочной железы соединительной тканью (отсюда и название фиброз). В результате поджелудочная железа не может больше выполнять свою секреторную функцию. Липазы и соли желчных кислот особенно чувствительны к уровню pH. Поэтому **жирный стул (стеаторея)** является частой проблемой не только при *цистическом фиброзе* (слишком низкий уровень секреции бикарбоната) и других формах хронического панкреатита (алкоголизм, закупорка выводящего протока камнями и опухолями), но и у пациентов с гастринпродуцирующими опухолями (**гастринома; синдром Золлингера—Эллисона**): в результате интенсивного выброса гастрина из опухоли секреция желудочного сока продолжается длительное время, поэтому в двенадцатиперстную кишку попадает экстремально кислый химус, что вызывает многочисленные изъязвления в желудке и двенадцатиперстной кишке.

Чем выше скорость секреции поджелудочной железы, тем выше **концентрация бикарбоната** в соке поджелудочной железы (рис. 109.4, слева). При этом **концентрация ионов хлора** ведет себя как зеркальное отражение концентрации бикарбоната, поэтому сумма концентраций обоих анионов при всех уровнях секреции остается одинаковой; она равна сумме ионов K^+ и Na^+, концентрации которых изменяются также незначительно, как и изотоничность сока поджелудочной железы. Такие соотношения концентраций веществ в соке поджелудочной железы могут объясняться тем, что в поджелудочной железе выделяются две изотоничные жидкости: одна – богатая NaCl (ацинарные клетки), а другая — богатая $NaHCO_3$ (клетки выводящих протоков) (см. рис. 109.3). В состоянии покоя секреторные клетки поджелудочной железы вы-

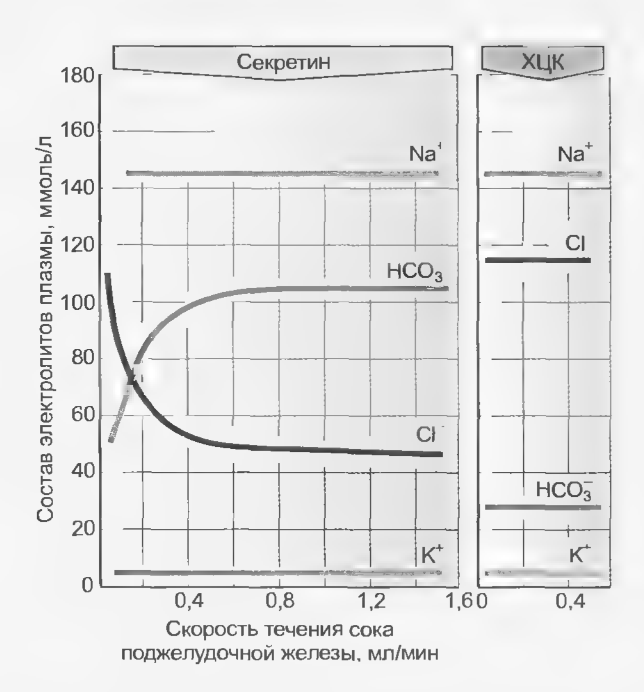


Рис. 109.4. Состав сока поджелудочной железы как функция скорости его течения после стимуляции секретином (слева) или холецистокинином (справа). Поскольку холецистокинин вызывает продукцию богатого анионами Cl^- сока, который похож на сок нестимулированной железы, состав окончательного сока поджелудочной железы не изменяется по сравнению с секретом ацинарных клеток и соответственно плазмы крови. Напротив, секретин вызывает в клетках выводящих протоков секрецию богатого ионами HCO_3^- секрета, смешивающегося с богатым ионами Cl^- секретом ацинарных клеток. Чем больше доля секрета клеток протока, тем меньше концентрация ионов Cl^- и тем больше концентрация HCO_3

деляют незначительное количество секрета. Однако в покое преобладает секреция ацинусов, в результате конечный секрет богат анионами Cl^-. При стимуляции железы **секретином** уровень секреции эпителия протока увеличивается. В связи с этим одновременно снижается концентрация хлора, поскольку сумма анионов не может превышать (неизменную) сумму катионов.

109.2.4. Функция поджелудочной железы регулируется рефлекторно и гуморально

Иннервирующие поджелудочную железу эфферентные волокна блуждающего нерва высвобождают ацетилхолин и ВИП, а симпатические волокна — норадреналин. На ацинарных клетках заканчиваются главным образом холинергические нервы парасимпатической системы. Роль пептидергических волокон не ясна, возможно, они модулируют холинергическое действие. Волокна, содержащие ВИП, были обнаружены вблизи выводящих протоков, поэтому не исключено, что они влияют на секрецию клеток в протоках железы.

Секреция ферментов (в жидкость, богатую ионами Cl^-) стимулируется рефлекторно **(ацетилхолин)** и гуморально **(холецистокинин)**. Через холиновые M_3-рецепторы ацетилхолин активирует внутри ацинарных клеток цепь процессов, инициируемую фосфатидилинозитолом, что ведет к возрастанию концентрации Ca^{2+} в цитозоле. У человека холецистокинин, по всей видимости, стимулирует ацинарные клетки только при одновременном возбуждении холинергических нервных волокон.

Высокий уровень холецистокинина хотя и увеличивает в определенной степени скорость течения сока поджелудочной железы, но последний при этом сравнительно беден HCO_3^- (см. рис. 109.4, справа). В то время как **секретин**, повышающий концентрацию внутриклеточной цАМФ, имеет меньшее стимулирующее воздействие на ацинусы, он побуждает клетки протока к секреции **богатой бикарбонатом жидкости** (см. рис. 109.4, слева). Влияние связывающегося с мускариновыми холинорецепторами ацетилхолина на секрецию усиливается холецистокинином. Секрецию клеток выводящих протоков стимулируют также агонисты β-адренорецепторов.

109.2.5. Реакция поджелудочной железы на прием пищи

Как у желудка, в стимуляции экзокринной функции поджелудочной железы имеется три фазы: цефалическая, желудочная и кишечная. В **цефалической фазе** вид, запах и вкус пищи увеличивают уровень секреции ферментов, который составляет около 50 % максимального уровня секреции. Эфферентное звено этих рефлексов обеспечивается волокнами блуждающего нерва. В **желудочной фазе** как расширение желудка (осуществляемое посредством ваго-вагального рефлекса), так и выброс гастрина в антральном отделе, индуцированный продуктами расщепления белков, вызывают секрецию ферментов ацинарными клетками. В **кишечной фазе** секреция бикарбоната клетками протока стимулируется кислым химусом, а также присутствием свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете двенадцатиперстной кишки. Эти составные части жиров, так же как и повышенная концентрация аминокислот, пептидов, ионы Ca^{2+}, Mg^{2+} и осмотически активные вещества, вызывают усиленную секрецию ферментов в ацинусах - эффект, опосредованный холецистокинином.

109.3. ЖЕЛЧЬ — СЕКРЕТ ПЕЧЕНИ

Желчные соли представляют собой метаболиты холестерина. Желчные соли захватываются гепатоцитами из крови портальной вены или синтезируются внутриклеточно, после конъюгации с глицином или таурином в результате первичного активного транспорта выделяются через апикальную мембрану в желчные канальцы. Желчные соли образуют мицеллы: в желчи — с холестерином и лецитином, а в просвете кишечника — прежде всего с плохорастворимыми продуктами липолиза, для которых необходимой предпосылкой реабсорбции является образование мицелл. При реабсорбции липидов желчные соли снова высвобождаются, реабсорбируются в концевых отделах подвздошной кишки и так вновь попадают в печень: желудочно-печеночный круговорот. В эпителии толстого кишечника желчные соли повышают проницаемость эпителия для воды. Наряду с лецитином и холестерином к веществам, выводимым с желчью, относятся стероиды, билирубин, а также медикаменты и другие чужеродные вещества. Билирубин образуется прежде всего в процессе распада гемоглобина. При этом возникает (промежуточные продукты гем и биливердин) неконъюгированный билирубин, который захватывается клетками печени, образует конъюгат с глюкуроновой кислотой и в этой форме выделяется с желчью. Выделение как желчных солей, так и других веществ сопровождается перемещениями воды по осмотическим градиентам. Секреция воды, обусловленная секрецией желчных солей и других веществ, составляет в каждом случае 40 % от количества первичной желчи. Оставшиеся 20 % воды приходятся на жидкости, выделяемые клетками эпителия желчного протока. Секреция желчи зависит от концентрации желчных солей в плазме крови, концентраций секретина, холецистокинина и других гормонов. Желчь печени либо прямо поступает в двенадцатиперстную кишку, либо в промежутке между процессами пищеварения накапливается в желчном пузыре и концентрируется за счет реабсорбции NaCl и воды. Сокращения желчного пузыря (при одновременном расслаблении сфинктера Одди) запускаются холецистокинином и ацетилхолином (n.vagus).

Ультраструктура печени и желчевыводящих путей показана на рис. 109.5. Желчь выделяется клетками печени в желчные канальцы. Объем первичного секрета

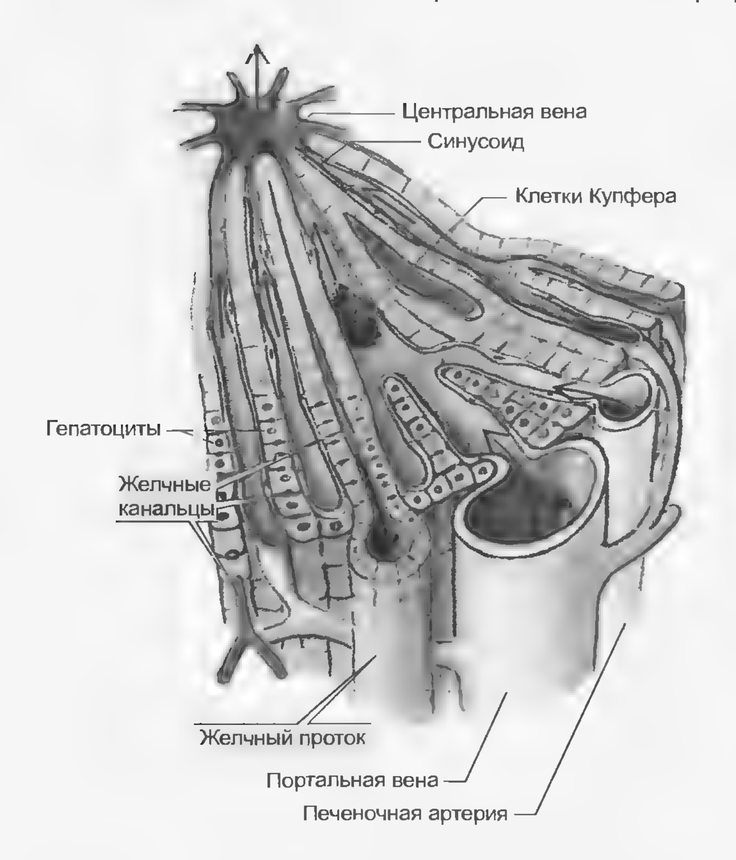


Рис. 109.5. Ультраструктура печени. Печень состоит из долек (диаметром 1—1,5 мм), которые на периферии снабжаются ветвями портальной вены (v. portae) и печеночной артерии (a. hepatica). Кровь из них протекает через синусоиды, которые снабжают кровью гепатоциты, и затем попадает в центральную вену. Между гепатоцитами лежат трубкообразные, закрытые сбоку с помощью плотных контактов и не имеющие собственной стенки щели, желчные капилляры или канальцы, Canaliculi biliferi. В них выделяется желчь (см. рис. 109.7), которая покидает печень через систему желчных ходов. Содержащий гепатоциты эпителий соответствует концевым отделам обычных экзокринных желез (например, слюнных желез), желчные канальцы — просвету концевого отдела, желчные протоки — выводящим протокам железы, а синусоиды — кровеносным капиллярам. Необычно же то, что синусоиды получают смесь артериальной (богатой O_2) и венозной крови портальной вены (бедной O_2, но богатой питательными и другими веществами, поступающими из кишечника). Клетки Купфера являются макрофагами

увеличивается по мере прохождения его по желчным протокам за счет дальнейшей секреции жидкости и покидает печень через ductus hepaticus.

109.3.1. Желчные соли, холестерин и билирубин делают желчь желчью

Желчь печени содержит желчные соли, холестерин, фосфолипиды (прежде всего фосфатидилхолин – лецитин), стероиды, а также продукты обмена, такие как билирубин и многие чужеродные вещества. Желчь изотонична плазме крови, а ее электролитный состав похож на электролитный состав плазмы крови (см. табл. 109.3). Значение pH желчи нейтральное или слегка щелочное.

Наиболее распространенные **желчные соли** — соли *холевой*, *хеноде(з)оксихолевой*, *де(з)оксихолевой* и *литохолевой* желчных кислот. Они захватываются клетками печени из крови синусоида с помощью переносчика NTCP (симпорт с Na^+; см. табл. 109.2) и переносчика OATP (независимый от Na^+ перенос; OATP – **O**rganic **A**nion-**T**ransporting **P**olypeptide) и в гепатоцитах образуют конъюгат с аминокислотой, *глицином или таурином* (рис. 109.6). **Конъюгация** поляризует молекулу со стороны аминокислоты, что облегчает ее растворимость в воде, тогда как стероидный скелет липофилен, что облегчает взаимодействие с другими липидами. Таким образом, конъюгированные желчные соли могут выполнять функцию **детергентов** (веществ, обеспечивающих растворимость) для обычно плохорастворимых липидов: когда концентрация желчных солей в желчи или в просвете тонкого кишечника превышает определенную (так называемую критическую мицеллярную) величину, они спонтанно образуют с липидами мельчайшие агрегаты, **мицеллы**.

Эволюция различных желчных кислот связана с необходимостью удерживать липиды в растворе в широком диапазоне значений pH: при pH 7 — в желчи, при pH 1–2 — в приходящем из желудка химусе и при pH 4–5 — после того, как химус смешивается с соком поджелудочной железы. Это возможно благодаря разным pK_a'-значениям отдельных желчных кислот (см. рис. 109.6)

Фосфатидилхолин, который выделяется в желчь с помощью своего собственного движимого энергией АТФ переносчика (MDR3; см. табл. 109.2), является важным компонентом мицелл желчи и, кроме того, он предохраняет желчные протоки от агрессивных желчных солей.

Холестерин (англ. cholesterol) содержится в желчи в больших количествах, причем вместе с желчными солями и лецитином (фосфатидилхолином) он образует мицеллы (см. ранее). Итак, желчные соли играют важную роль (совместно с лецитином): они удерживают в (мицеллярном) растворе холестерин и другие липиды. Благодаря этому холестерин может выводиться в больших количествах, чем может позволить его растворимость в воде.

Когда концентрация холестерина в желчи сильно возрастает (усиленный синтез или затормаживание переработки в печени) или снижается концентрация желчных солей или лецитина (уменьшение пула желчных солей, например при парентеральном питании; сниженная секреция лецитина при однообразном питании), то холестерин выпадает в осадок и образует кристаллы, что приводит к образованию **желчных камней** (75 % желчных камней — холестериновые камни, остальное количество — пигментные камни, см. далее). Преимущественно это происходит в желчном пузыре, поскольку там происходит сильное концентрирование специфических составляющих желчи (см. далее). Желчные камни приводят к возникновению воспалительного процесса, что часто сопровождается жалобами на боли в верхней части живота. При выходе камней

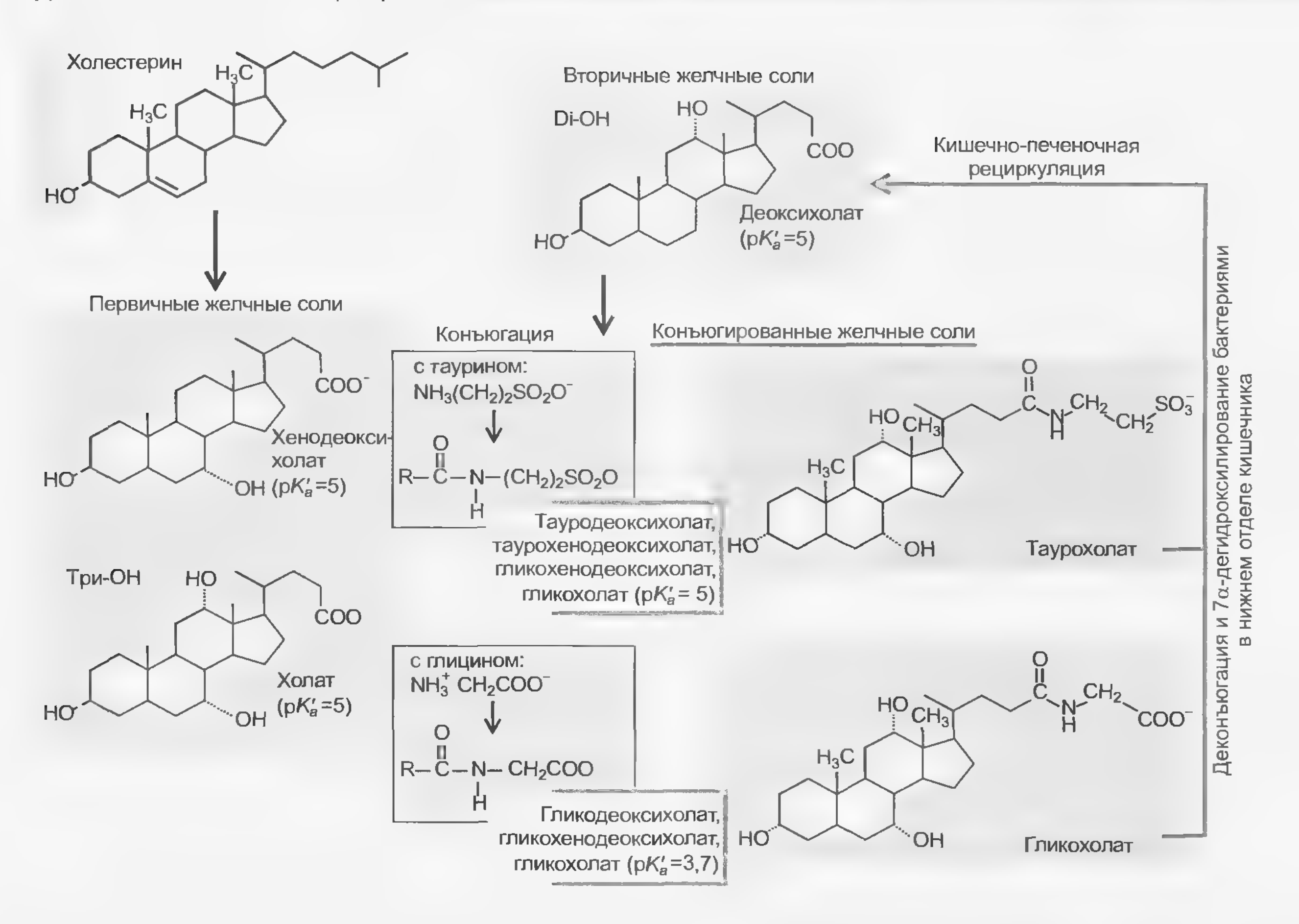


Рис. 109.6. Синтез желчных солей в печени. Гепатоциты, используя в качестве исходного вещества холестерин, образуют желчные соли, прежде всего хенодеоксихолат и холат. Каждая из этих (первичных) желчных солей может конъюгировать с аминокислотой, прежде всего с таурином или глицином, что снижает значение pK'_a соли от 5,0 до 1,5 или 3,7 соответственно. Кроме этого, часть молекулы, изображенная на рисунке справа, становится гидрофильной (средняя часть рисунка). Из шести различных конъюгированных желчных солей справа показаны оба конъюгата холата с их полными формулами. Конъюгированные желчные соли частично деконъюгируются бактериями в нижнем отделе тонкого кишечника и затем дегидроксилируются у С-атома, таким образом из первичных желчных солей хенодеоксихолата и холата образуются вторичные желчные соли литохолат (не показан на рисунке) и деоксихолат соответственно. Последние попадают в результате кишечно-печеночной рециркуляции снова в печень и вновь образуют конъюгаты, чтобы после секреции с желчью опять принимать участие в реабсорбции жиров

из желчного пузыря может быть перекрыт ductus choleodochus и тем самым блокируется отток желчи; следствием чего является **механическая желтуха** (см. далее).

Билирубин образуется в основном при расщеплении гемоглобина. После разрушения состарившихся эритроцитов макрофагами ретикулоэндотелиальной системы от гемоглобина отщепляется кольцо гема, а после разрушения кольца гемоглобин превращается сначала в биливердин и затем в билирубин. Билирубин, в силу своей гидрофобности, переносится плазмой крови в связанном с альбумином состоянии. Из плазмы крови билирубин захватывается клетками печени и связывается с внутриклеточными белками. Затем он образует конъюгаты при участии фермента глюкуронилтрансферазы, превращаясь в водорастворимые **моно- и диглюкурониды**. Моно- и диглюкурониды с помощью переносчика (MRP2 – cMOAT; табл. 109.2), работа которого требует затрат энергии АТФ, выделяются в желчный каналец.

Если в желчи повышается содержание плохорастворимого, неконъюгированного билирубина (обычно 1—2 % мицеллярного «раствора»), вне зависимости происходит ли это в результате перегрузки глюкуронилтрансферазы (гемолиз, см. ниже) или в результате повреждения печени, или бактериальной деконъюгации в желчи, то образуются так называемые **пигментные камни** (билирубинат кальция и др.).

В норме **концентрация билирубина в плазме крови** меньше 0,2 ммоль/л. Если она возрастает до значения, превышающего 0,3—0,5 ммоль/л, то плазма крови выглядит желтой и соединительная ткань (сначала склера, а затем и кожа) окрашивается в желтый цвет, т.е. такое повышение концентрации билирубина приводит к **желтухе (иктерус)**.

Высокая концентрация билирубина в крови может иметь несколько причин.

1. Массовая гибель эритроцитов, не важно по каким причинам, даже при нормальной функции печени повышает в плазме крови концентрацию неконъюгиро-

Таблица 109.2

Транспорт гепатоцитами специфических составляющих желчи

Вещества	Захват из крови	Секреция в канальцы
Желчные соли	Полипептид, обеспечивающий симпорт таурохолата и Na⁺ (Na⁺-Taurocholate Cotransporting Polypeptide)	Насос, обеспечивающий выведение желчных солей из клетки (BSEP** — Bile Salt Export Pump)
Желчные соли, сульфобромфталеин, стероидные и глутатионные конъюгаты	Пептид, транспортирующий органические анионы (OATP — Organic Anion-Transporting Polypeptide)	Белок 2, ассоциированный, с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2** — Multidrug Resistance-related Protein 2) — cMOAT (canalicular Multispecific Organic Anion Transporter)
Фосфатидилхолин	—	Белок 3, ассоциированный, с множественной лекарственной устойчивостью (MDP2** — Multidrug resistance Protein 3 — «Flippase»)
Билирубиновые и стероидные глюкурониды, конъюгаты глутатиона	— (образование конъюгатов в клетке печени)	Белок 2, ассоциированный, с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2**; см. выше)
Органические катионы, например холин	Полипептид, транспортирующий органические катионы (OCT1 — Organic Anion Transporter 1)	Белок 1, ассоциированный, с множественной лекарственной устойчивостью (MDR1** — Multidrug resistance Protein 1)

* Вторично активный транспорт с Na⁺ (симпорт).
** Переносчик, использующий энергию АТФ.

ванного («косвенного») билирубина: **гемолитическая желтуха**. Частой причиной этого заболевания является врожденная *гемолитическая анемия*. Так, при талассемии (наследуется с рецессивным геном) образуется дефектный гемоглобин, в результате эритроциты становятся очень хрупкими.

2. Дефект фермента глюкуронилтрансферазы также приводит к увеличению количества неконъюгированного билирубина в плазме крови: **гепатоцеллюлярная (гепатическая) желтуха**. Частой причиной ее является *острый гепатит*.

3. **Постгепатитная желтуха** возникает, когда происходит закупорка желчных путей. Это может происходить как в печени (**холостаз**), так и за ее пределами (в результате возникновения опухоли или камня в Ductus choleodochus): **механическая желтуха**. Желчь скапливается выше места закупорки; она выдавливается вме-



Рис. 109.7. Секреция желчи. Гепатоциты выделяют электролиты и воду в желчные канальцы. Дополнительно гепатоциты выделяют первичные желчные соли, которые они синтезируют из холестерина (см. рис. 109.6), а также вторичные желчные соли и первичные желчные соли, которые они захватывают из синусоидов (кишечно-печеночная рециркуляция; см. рис. 109.9). Секреция желчных кислот сопровождается дополнительной секрецией воды (см. рис. 109.8). Билирубин, стероидные гормоны, чужеродные вещества и другие вещества связываются с глутатионом или глюкуроновой кислотой для повышения их растворимости в воде, и в такой конъюгированной форме выделяются в желчь (см. также табл. 109.2)

сте с конъюгированным билирубином из желчных канальцев через десмосомы во внеклеточное пространство, которое связано с синусом печени и, таким образом, с венами печени.

В первичной желчи электролиты имеют сходные с плазмой крови концентрации, однако под воздействием **секретина** желчь может обогащаться бикарбонатом; при этом снижается концентрация хлорида. Ответственные за это транспортные механизмы очень похожи на механизмы транспорта, локализованные в клетках эпителия протоков поджелудочной железы (см. рис. 109.3). Кроме того, желчь содержит **стероиды**, **чужеродные вещества**, **медикаменты** (большей частью связанные с глутатионом, сульфатом или глюкуроновой кислотой; см. далее, а также рис. 109.7) и тяжелые металлы.

109.3.2. Желчные соли увеличивают секрецию желчи

Секреция желчи из клеток печени в желчные канальцы (желчные капилляры) частично связана с секрецией желчных солей и частично независима от нее. При **зависимом от желчных солей выделении желчи** (примерно 250 мл/сут — около 40 % суммарного суточного количества) за счет вторично активного транспорта с Na⁺ (симпорт: NTCP, см. выше) в гепатоцитах накапливаются (реабсорбированные в подвздошной

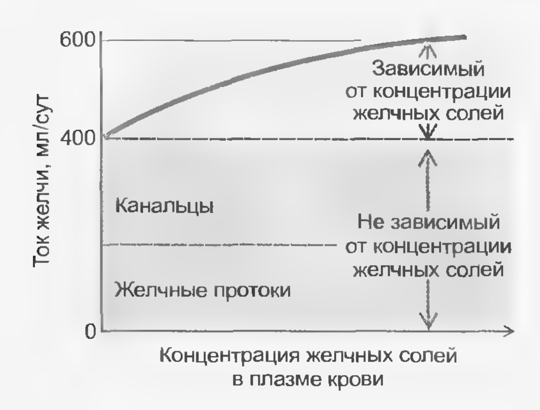


Рис. 109.8. Зависимость секреции желчи от концентрации желчных солей в плазме крови. Когда концентрация желчных солей в плазме крови падает до нуля, то отток желчи из печени снижается приблизительно до 400 мл/сут (около 220 мл/сут приходится на желчные канальцы и около 180 мл/сут — на эпителий протоков). Этот ток желчи называется независимым от желчных солей и вызывается выделением глутатиона (канальцы) и ионов HCO_3 (протоки) (перемещение воды по осмотическому градиенту). Если концентрация желчных солей в плазме крови увеличивается (кишечно-печеночная рециркуляция, см. рис. 109.9), то ток желчи возрастает до 600 мл/сут, т. е. добавляется зависимый от желчных солей компонент. Это обусловлено тем, что клетки печени захватывают желчные соли из синусоидальной крови, и тем больше, чем выше концентрация этих солей в плазме крови. В результате возрастает внутриклеточная концентрация желчных солей, и следовательно, усиливается их секреция и выделение воды (по осмотическому градиенту) в желчные канальцы

кишке) желчные соли, поступающие из портальной вены. После конъюгации в клетках печени они выделяются через потребляющий АТФ переносчик (BSEP; см. табл. 109.2) в желчные канальцы, где происходит насыщение жидкости канальца желчными солями (приблизительно в 1000 раз). В результате чего устанавливается осмотический градиент, по которому вода следует за желчными солями. Чем выше концентрация желчных солей в крови портальной вены, тем больше их выделяется в желчный каналец и объем желчи увеличивается: **холеретическое действие желчных солей** (рис. 109.8). Клетки печени выделяют, кроме того, конъюгаты глюкуроновой кислоты (например, билирубин), конъюгаты глутатиона (многие чужеродные вещества), конъюгаты сульфата (например, стероиды), бромсульфатфталеин (используется в качестве индикатора выделительной функции печени), флуоресцин и целый ряд органических веществ, которые в йодированном состоянии могут быть использованы в качестве контрастного вещества для рентгенографии (например, йодинамид). Эти и другие вещества при секреции увлекают за собой воду, за счет чего возникает **независимое от желчных солей выделение желчи**. Оно также составляет в среднем 250 мл/сут или около 40 % общего дневного количества (см. рис. 109.8).

Определяемая этими двумя механизмами объемная скорость образования первичной желчи увеличивается за счет того, что эпителий желчных протоков под влиянием секретина выделяет богатую бикарбонатом жидкость (около 125 мл/сут   20 % всего дневного количества; см. рис. 109.8). Как и в эпителии протока под желудочной железы (см. рис. 109.3), на базолатеральной мембране эпителиальных клеток желчных протоков происходит обмен ионов H^+ на ионы Na^+. В результате в клетке остается ион OH^-, который в присутствии карбоангидразы реагирует с CO_2 с образованием бикарбоната, который через люминальную мембрану выделяется в просвет протока (в обмен на ионы Cl^-). Дополнительно HCO_3^- с помощью вторично активного транспорта переносится из крови в клетки эпителия желчного протока (симпорт Na^+/HCO_3^-).

109.3.3. Регуляция секреции желчи

Как уже было сказано, выделение желчи может быть ускорено за счет независимой стимуляции трех механизмов, обеспечивающих секрецию. На практике стимуляция всех трех механизмов осуществляется более или менее одновременно. Секреция в желчных канальцах усиливается не только при повышении концентрации *желчных солей* в плазме крови, но и под влиянием *секретина*, *глюкагона* и *инсулина*. Стимулирующее воздействие на эпителий протоков наряду с *секретином* оказывает также *холецистокинин*.

109.3.4. Рециркуляция желчных солей и других веществ: печень → желчь → кишечник → печень

Для переваривания и реабсорбции 100 г жира необходимо около 20 г **желчных солей**. Тем не менее общее количество желчных солей в организме редко превышает 5 г, и лишь 0,5 г ежедневно синтезируется заново (холат и хеноде(з)оксихолат — *первичные желчные соли*). Успешная реабсорбция жиров с помощью небольшого количества желчных солей возможна благодаря тому, что в подвздошной кишке 98 % выделяемых с желчью желчных солей вновь реабсорбируется по механизму вторично активного транспорта совместно с ионами Na^+ (симпорт), попадает в кровь портальной вены и возвращается в печень: **кишечно-печеночная рециркуляция** (рис. 109.9). В среднем данный цикл повторяется для одной молекулы желчной соли до 18 раз, прежде чем она будет выведена с калом. При этом конъюгированные желчные соли деконъюгируются в нижнем отделе двенадцатиперстной кишки с помощью бактерий и декарбоксилируются в случае первичных желчных солей (образование *вторичных желчных солей*; см. рис. 109.9). У пациентов, которым хирургическим путем удалена подвздошная кишка, или страдающих от хронического воспаления кишечника (Morbus Crohn), большая часть желчных солей теряется с калом, поэтому нарушается переваривание и всасывание жиров. **Стеаторея** (жирный стул) и **мальабсорбция** являются последствиями таких нарушений.

Интересно, что небольшой процент желчных солей, который попадает в толстый кишечник, играет важную физиологическую роль: желчные соли взаимодействуют с липидами люминальной клеточной мембраны и

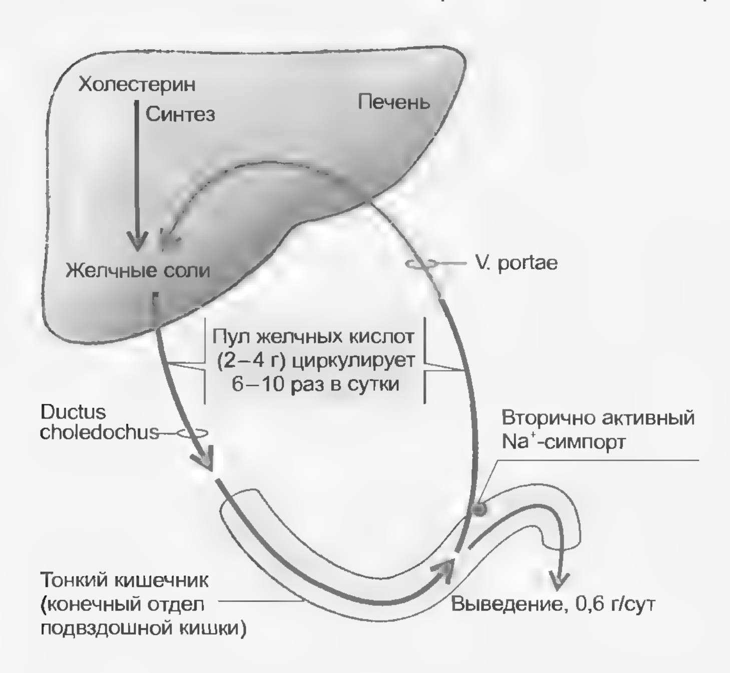


Рис. 109.9. Кишечно-печеночная рециркуляция желчных солей. Сколько раз за день пул желчных солей циркулирует между кишечником и печенью, зависит от содержания жира в пище. При переваривании нормальной пищи пул желчных солей циркулирует между печенью и кишечником два раза в день, при богатой жирами пище циркуляция происходит пять раз или еще чаще. Поэтому цифры на рисунке дают лишь приблизительное представление

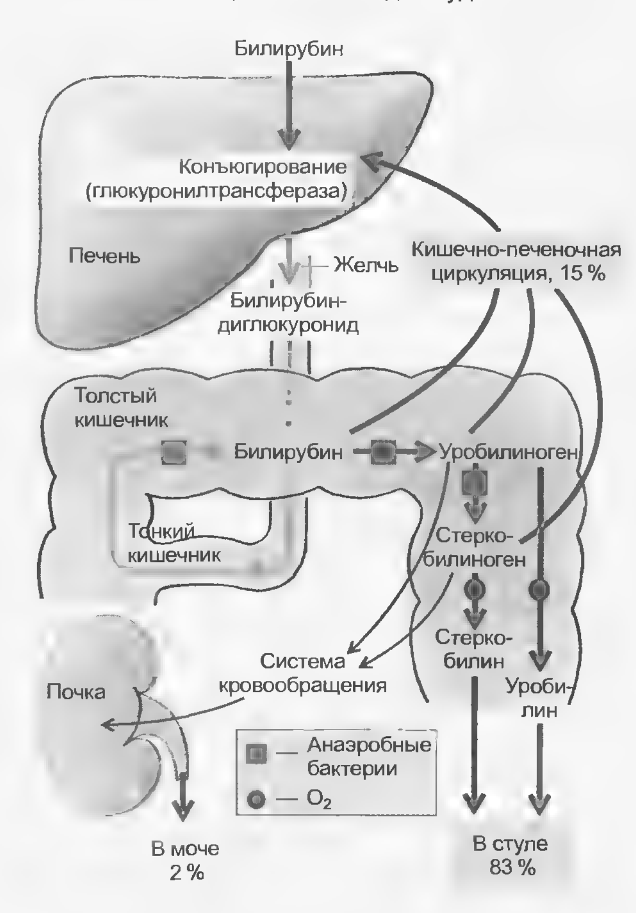


Рис. 109.10. Выведение билирубина. В день выводится до 230 мг билирубина, который образуется в результате расщепления гемоглобина. В плазме крови билирубин связан с альбумином. В клетках печени при участии глюкуронтрансферазы билирубин образует конъюгат с глюкуроновой кислотой. Такой конъюгированный, значительно лучше растворимый в воде билирубин выделяется в желчь и с ней попадает в толстый кишечник. Там бактерии расщепляют конъюгат и превращают свободный билирубин в уробилиноген и стеркобилиноген, из которых в результате окисления образуются уробилин и стеркобилин, придающие стулу коричневый цвет. Около 85 % билирубина и его метаболитов выводится со стулом, около 15 % вновь реабсорбируется (кишечно-печеночная циркуляция), 2 % попадает через систему кровообращения в почки и выводится с мочой

повышают ее проницаемость для воды. Если концентрация желчных солей в толстом кишечнике снижается, то уменьшается реабсорбция воды в толстом кишечнике и, как следствие, развивается **диарея**.

Билирубин и его метаболиты реабсорбируются в кишечнике (около 15% выделяемого количества), однако лишь после того, как от них отщепляется (анаэробными бактериями кишечника) глюкуроновая кислота (рис. 109.10). Свободный билирубин превращается бактериями в уробилиноген и стеркобилиноген (оба бесцветны). Они окисляются до (окрашенных, желто-оранжевых) конечных продуктов **уробилина** и **стеркобилина** соответственно. Небольшая часть этих веществ попадает в кровь системы кровообращения (прежде всего уробилиноген) и после клубочковой фильтрации в почке оказывается в моче, придавая ей характерный желтоватый цвет. В то же время оставшиеся в кале конечные продукты – уробилин и стеркобилин – окрашивают его в коричневый цвет. При быстром прохождении по кишечнику каловых масс неизменившийся билирубин окрашивает их в желтоватый цвет. Когда же в каловых массах, как при холостазии или закупорке желчного протока, не обнаруживаются ни билирубин, ни продукты его распада, то следствием этого является серый цвет кала.

В разной степени в кишечно-печеночной рециркуляции принимает участие целый ряд других веществ, таких как витамин D, фолиевая кислота, пиридоксин, эстрогены, сердечные гликозиды и многие другие медикаменты, а также другие чужеродные и ядовитые вещества.

109.3.5. Желчный пузырь хранит и концентрирует желчь

В период между процессами переваривания пищи сфинктер Одди закрыт, поэтому желчь из печени стекает через Ductus cysticus в **желчный пузырь** – полый орган со стенкой из гладкой мускулатуры. Желчь накапливается в нем и концентрируется. Движущей силой процесса концентрирования желчи является реабсорбция NaCl, которая осуществляется с помощью переносчиков, обеспечивающих обмен Na^+/H^+ и Cl^-/HCO_3^- (антипорт). Оба переносчика локализованы в люминальной мембране клеток эпителия желчного пузыря, и именно их параллельная работа обеспечивает реабсорбцию NaCl (см. рис. 105.3). За реабсорбцией соли следует перемещение воды по осмотическому градиенту, в результате количество желчи уменьшается до

Таблица 109.3

Концентрация основных составляющих желчи печени и желчного пузыря

Составляющая	Желчь печени	Желчь желчного пузыря
Осмоляльность, ммоль/кг H_2O	284	281
Ионы и соли, ммоль/л:		
Na^+	146	209*
K^+	4,8	12,8
Ca^{2+}	2,6	10,8
Cl^-	105	66
HCO_3^-	30	19
желчные соли	13	75
Фосфолипиды	3,2	26
Билирубин	1,1	5,0
Холестерин	4,6	10,4
pH	7,15	6,89

* Следует отметить, что концентрация Na^+ в пузырной желчи может быть гораздо выше, чем в плазме крови, хотя желчь в желчном пузыре остается изотоничной по отношению к плазме и Na активно транспортируется в желчный пузырь. Дело в том, что желчные соли образуют агрегаты — полианионные мицеллы, поэтому на одну осмотически активную частицу желчных солей приходится больше одного иона Na^+.

10 % ее начального объема. Специфические составляющие желчи, такие как желчные соли, билирубин, лецитин, холестерин, концентрируются несколько раз (табл. 109.3). Секретин, по всей видимости, уменьшает реабсорбцию воды, а α-адренергические агонисты увеличивают ее. **Сокращение желчного пузыря** вызывается холецистокинином (название его буквально означает «двигатель желчного пузыря») и модулируется ацетилхолином, медиатором парасимпатической нервной системы. Одновременно расслабляется сфинктер Одди, поэтому **пузырная желчь** может поступать в двенадцатиперстную кишку.

109.4. ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ СОКИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА

Тонкий кишечник является главным местом переваривания и реабсорбции питательных веществ, витаминов, неорганических солей и воды. По сравнению с цилиндрической трубкой такого же диаметра его поверхность сильно увеличена за счет кольцевых складок, ворсинок кишечника и микроворсинок клеток эпителия. Некоторые из пищеварительных ферментов встроены в щеточную каемку и активны в просвете кишечника, тогда как другие растворены в цитоплазме эпителиальных клеток и попадают в просвет кишечника лишь после отторжения и разрушения эпителиальной клетки. Ежедневно в тонком кишечнике реабсорбируется около 8–9 л воды вместе с 50–100 г электролитов, из которых 1,5 л приходится на пищу, а остальное количество — на пищеварительные соки. Если в результате реабсорбции NaCl или секреции анионов (и катионов Na^+) возникает осмотический градиент, то вода быстро диффундирует через эпителий тонкого кишечника. В тонком кишечнике реабсорбируются также ионы Ca^{2+}. Процессы секреции в тонком кишечнике регулируются нейронально и гуморально.

109.4.1. Складки, ворсинки и крипты

Тонкий кишечник является главным местом переваривания и всасывания продуктов гидролиза питательных веществ, при этом большинство встречающихся в просвете кишечника ферментов синтезируется в поджелудочной железе. Сам тонкий кишечник выделяет около 3 л богатой муцинами жидкости; его клетки синтезируют пищеварительные ферменты.

Поверхность слизистой оболочки кишечника увеличена в 3 раза по сравнению с гладкостенной трубкой такого же диаметра за счет кольцеобразных *складок* (*складок Керкринга*). Для слизистой кишечника характерно наличие *кишечных ворсинок* (villi intestinalis, рис. 109.11), которые увеличивают поверхность слизи

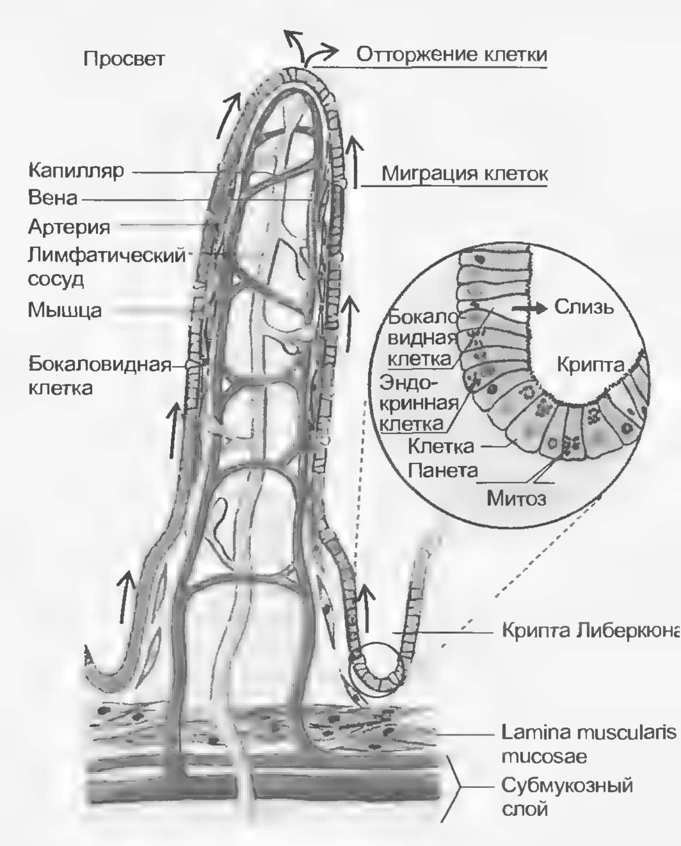


Рис. 109.11. Кишечная ворсинка, кишечная крипта и эпителий кишечника. Ворсинки и соседствующие с ними крипты покрыты эпителием. Он большей частью состоит из реабсорбирующих клеток, которые на люминальной мембране несут щеточную каемку (см. рис. 109.12). Между ними разбросаны бокаловидные клетки, образующие слизь (см. рис. 104.1), а также клетки Панета и различные эндокринные клетки. Клетки эпителия образуются в результате деления эпителия крипт, откуда они мигрируют 1–2 дня в направлении кончика ворсинки и там отторгаются

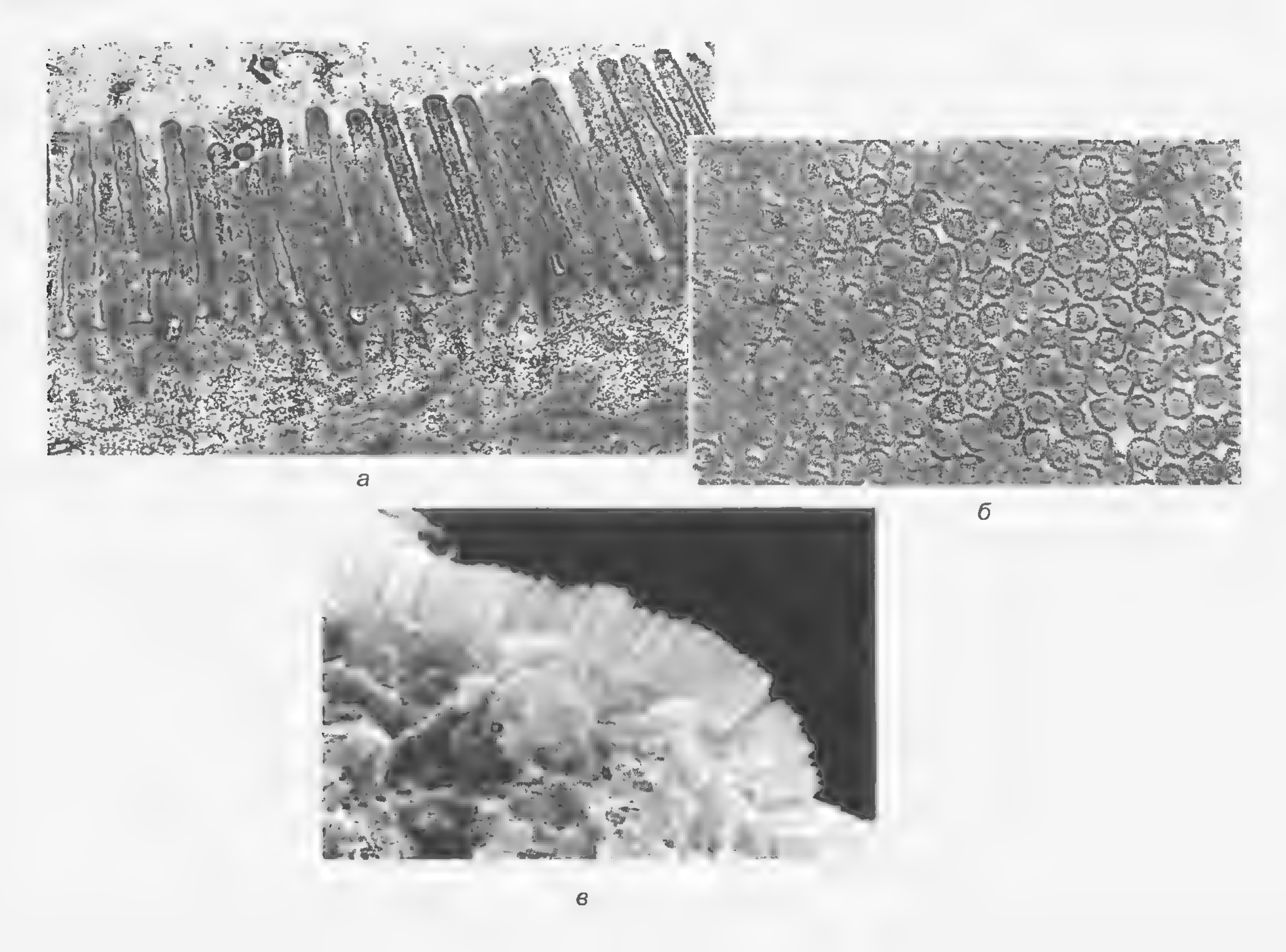


Рис. 109.12 Микроворсинки мембраны щеточной каемки клеток эпителия двенадцатиперстной кишки. (а) Электронная микрофотография апикальной (люминальной) мембраны с ее пальцеобразными выпячиваниями: микроворсинками. Внутри микроворсинок лежит пучок актиновых микрофиламентов, которые закреплены на цитоскелете клетки. (б) Электронная микрофотография щеточной каемки на поперечном срезе. (в) Сканирующая электронная микрофотография, сделанная методом замораживания-скалывания, на которой микроворсинки видны сбоку (по Young J.A., Cook D.L., Conigrave A.D., Murphy C.R. Gastrointestinal physiobody. Sidney: Rainforest, 1991)

стой оболочки в 7 – 14 раз. Эпителий ворсинок переходит в *секреторные крипты Либеркюна*. Крипты лежат у основания ворсинок и открываются в направлении просвета кишечника. Наконец, каждая эпителиальная клетка на апикальной мембране несет *щеточную каемку* (*микроворсинки*), которая увеличивает поверхность слизистой оболочки кишечника в 15 – 40 раз (рис. 109.12).

Эпителий крипт и ворсинок составлен четырьмя типами клеток: *главными клетками, бокаловидными клетками, эндокринными клетками и клетками Панета*. Митотическое деление происходит в глубине крипт; дочерние клетки мигрируют к вершине ворсинки. Все клетки, за исключением клеток Панета (их функциональное значение остается невыясненным), принимают участие в этой миграции. На кончике ворсинки клетки слущиваются в просвет кишечника, при этом весь эпителий полностью обновляется в течение 5 – 6 дней.

109.4.2. Слизь

Как и в желудке, эпителий тонкого кишечника покрыт **слоем гелеобразной слизи**, которая образуется бокаловидными клетками крипт и ворсинок. Когда открывается сфинктер привратника, выход химуса в двенадцатиперстную кишку запускает повышенную секрецию слизи **железами Бруннера**. Переход химуса в двенадцатиперстную кишку вызывает выделение в кровь гормонов *секретина* и холецистокинина. Секретин запускает в эпителии протока поджелудочной железы секрецию щелочного сока (см. ранее), что необходимо также для защиты слизистой двенадцатиперстной кишки от агрессивного сока желудка. Если нарушается секреция поджелудочной железы или желез Бруннера, то в двенадцатиперстной кишке возникают язвы.

109.4.3. Ферменты на щеточной каемке и в клетке

Около 95 % эпителия ворсинок заняты столбообразными главными клетками. Хотя их главной задачей является реабсорбция, они представляют собой важнейшие источники пищеварительных ферментов, которые локализованы либо в цитоплазме (амино- и дипептидазы) или в мембране щеточной каемки: лактаза, сахараза-изомальтаза, амино- и эндопептидазы. Эти **ферменты щеточной каемки** являются интегральными белками мембраны, причем часть их полипептидной цепочки

вместе с каталитическим центром направлена в просвет кишечника, поэтому ферменты могут подвергать гидролизу вещества в полости пищеварительной трубки. Их секреция в просвет в данном случае оказывается ненужной (пристеночное пищеварение). **Цитозольные ферменты** эпителиальных клеток принимают участие в процессах переваривания, когда они расщепляют реабсорбированные клеткой белки (внутриклеточное пищеварение), или когда содержащие их клетки эпителия гибнут, отторгаются в просвет и там разрушаются, выделяя ферменты (полостное пищеварение).

109.4.4. Вода и соли: секреция и реабсорбция (всасывание)

Каждый день в тонком кишечнике всасывается (реабсорбируется) около 8–9 л воды (в толстом кишечнике около 1 л) и 50–100 г неорганических электролитов. В этом объеме жидкости 1,5 л приходится на жидкость из пищи, но бóльшая часть состоит из слюны (около 1 л), желудочного сока (около 1,5 л), соков тонкого кишечника (около 3 л), сока поджелудочной железы (около 2 л) и желчи (около 0,6 л). Вода очень быстро диффундирует через эпителий кишечника, при этом величина и направление тока воды определяется **различиями в осмоляльности** между содержимым просвета кишечника и плазмой крови. Следовательно, транспорт воды через стенку тонкого кишечника будет определяться способностью кишечника влиять на осмоляльность его содержимого. При этом протекают два противоположно направленных процесса: с одной стороны **реабсорбция NaCl** и других осмотически активных веществ через эпителий, а с другой — **секреция анионов** (Cl^-, HCO_3^-, сопровождаемая секрецией ионов Na^+) прежде всего через эпителий крипт. Обычно реабсорбционные механизмы тонкого кишечника очень активны, поэтому в толстый кишечник переходит лишь 1 л воды в день. У больных **холерой** стимулируется секреция Cl^- (+ Na^+), поэтому в толстый кишечник попадает до 20 л воды, что приводит к опасной для жизни диарее.

Реабсорбция NaCl. Господствующий механизм реабсорбции NaCl меняется при переходе из тощей кишки в подвздошную. В **тощей кишке** реабсорбция глюкозы и аминокислот зависит от реабсорбции ионов Na^+ (симпорт: см. рис. 105.1). В подвздошной кишке за реабсорбцию ионов Na^+ прежде всего отвечает локализованный в люминальной мембране белок-переносчик, осуществляющий обмен Na^+/H^+ (антипорт; см. рис. 105.3).

Секреция анионов Cl^- и HCO_3^-. Главные клетки тонкого кишечника выделяют NaCl, при этом локализованный на базолатеральной мембране переносчик (симпорт $Na^+/K^+/2Cl^-$) обеспечивает накопление ионов Cl^- в клетке (вторично активный транспорт). Ионы Cl^- выходят из клетки в просвет кишечника через Cl^--каналы (см. рис. 104.4). Кроме того, в двенадцатиперстной кишке происходит секреция HCO_3, осуществляемая по механизму вторично активного транспорта. Ключевую роль в секреции HCO_3^- играет белок-переносчик (антипорт Na^+/H^+), локализованный в базолатеральной мембране эпителиальной клетки (см. рис. 104.3).

Реабсорбция Ca^{2+}. Происходит прежде всего в двенадцатиперстной кишке. Ион Ca^{2+} пассивно входит в клетки слизистой оболочки, пересекает их с помощью Ca^{2+}-*связывающего белка* и, наконец, переносится в результате первично активного (Ca^{2+}-АТФаза) или вторично активного (антипорт $3Na^+/Ca^{2+}$) транспорта через базолатеральную мембрану в интерстициум. **Кальцитриол** (D-гормон) стимулирует реабсорбцию Ca^{2+} не только за счет того, что он увеличивает количество Ca^{2+}, захваченного через люминальную мембрану, и скорость транспорта Ca^{2+}-АТФазы, но также и за счет повышения скорости синтеза Ca^{2+}-связывающего белка.

109.4.5. Нейрональная регуляция секреции тонкого кишечника

Периферическая нервная система кишечника. Мукозный слой иннервируется немиелинизированными волокнами: прежде всего plexus submucosus. Приблизительно половина этих волокон является холинергическими, другая половина — NCNA-волокна, которые содержат ВИП в качестве медиатора. В субмукозном слое имеются как хемо-, так и механорецепторы. Один тип хеморецепторов реагирует на pH раствора, второй — на аминокислоты, третий – на глюкозу. Эти хеморецепторы служат в первую очередь для проверки составляющих химуса желудка. Механорецепторы в субмукозном слое реагируют на прикосновение, тогда как лежащие в гладкой мускулатуре рецепторы чувствительны к растяжению, что позволяет оценивать диаметр просвета кишечника и тем самым степень его наполнения.

Вегетативная нервная система. У человека блуждающий нерв, по всей видимости, не влияет на активность, направленную на транспорт веществ через эпителий тонкого кишечника, тогда как симпатическая система оказывает тоническое тормозное влияние на процессы секреции в тонком кишечнике. Поскольку эти нервные волокна не иннервируют непосредственно клетки эпителия, а только лишь клетки подслизистого нервного сплетения, речь идет не о прямом влиянии на секрецию, а о косвенном тормозном воздействии на возбуждающие клетки подслизистого сплетения.

109.4.6. Гуморальная регуляция секреции тонкого кишечника

Секретин, гастрин и холецистокинин являются гормонами желудочно-кишечного тракта, которые стимулируют процессы секреции в клетках крипт. Соматостатин (СИГ) и α-адренергические агонисты стимулируют реабсорбцию в эпителиальных клетках ворсинок. Обобщенно повышение в клетках концентрации цАМФ стимулирует процессы секреции в клетках крипт (открывание Cl^--каналов) и тормозит реабсорбцию в клетках ворсинок (снижение поступления NaCl в клетки из просвета кишечника). **Альдостерон**, как и некоторые глюкокортикоиды, усиливает реабсорбцию Na^+ и воды

в тонком кишечнике благодаря тому, что он индуцирует синтез и встраивание Na^+-каналов в люминальную мембрану эпителиальных клеток ворсинок.

Резюме

1. Частота колебаний мембранных потенциалов клеток гладкой мускулатуры тонкого кишечника снижается в дистальном направлении. Изменения мембранного потенциала через межклеточные щелевые контакты передаются от клеток гладкой мускулатуры с высокой частотой колебаний мембранного потенциала на соседние клетки с более низкой частотой колебаний.

2. Проксимальный отдел тонкого кишечника является водителем ритма для более дистальных участков, и волны сокращений гладкой мускулатуры распространяются в дистальном направлении. ЦНС контролирует средний уровень потенциала покоя и амплитуду медленных волн и тем самым тонус и появление ритмических сокращений.

3. Эфферентные волокна парасимпатической нервной системы образуют синапсы как на тормозных, так и на возбуждающих нейронах сплетения, тогда как волокна симпатической нервной системы оказывают тормозное воздействие на моторику кишечника (исключение составляет мускулатура сфинктера). Эфферентное звено рефлекса, тормозящего моторику кишечника при запоре и перитоните, обеспечивается волокнами симпатической нервной системы.

4. Экзокринные отделы поджелудочной железы выделяют из клеток долей пищеварительные ферменты, которые растворены в жидкости с нейтральным pH и обогащенной ионами Cl^-, а из клеток выводящих протоков — свободную от белков щелочную жидкость.

5. К пищеварительным ферментам относятся амилазы, липазы и протеазы. Бикарбонат в секрете клеток выводящих протоков необходим для нейтрализации соляной кислоты, которая поступает с химусом из желудка в двенадцатиперстную кишку.

6. Ацетилхолин из окончаний блуждающего нерва активирует секрецию в клетках долей, тогда как секреция клеток в выводящих протоках стимулируется прежде всего секретином, синтезируемым в S-клетках слизистой оболочки тонкого кишечника. За счет модуляторного влияния на холинергическую стимуляцию холецистокинин воздействует на ацинарные клетки, в результате их секреторная активность усиливается. Холецистокинин также оказывает стимулирующее влияние на уровень секреции клеток эпителия протока поджелудочной железы.

7. Желчные соли представляют собой метаболиты холестерина. Желчные соли захватываются гепатоцитами из крови портальной вены или синтезируются внутриклеточно, после конъюгации с глицином или таурином и в результате первично активного транспорта они выделяются через апикальную мембрану в желчные канальцы. Желчные соли образуют мицеллы: в желчи — с холестерином и лецитином, а в просвете кишечника — прежде всего с плохорастворимыми продуктами липолиза, для которых необходимой предпосылкой реабсорбции является образование мицелл. При реабсорбции липидов желчные соли снова высвобождаются, реабсорбируются в концевых отделах подвздошной кишки и так вновь попадают в печень: желудочно-печеночный круговорот. В эпителии толстого кишечника желчные соли повышают проницаемость эпителия для воды.

8. Наряду с лецитином и холестерином к веществам, выводимым с желчью, относятся стероиды, билирубин, а также медикаменты и другие чужеродные вещества. Билирубин образуется прежде всего в процессе распада гемоглобина. При этом возникает (промежуточные продукты — гем и биливердин) неконъюгированный билирубин, который захватывается клетками печени, образует конъюгат с глюкуроновой кислотой и в этой форме выделяется с желчью. Секреция как желчных солей, так и других веществ сопровождается перемещениями воды по осмотическим градиентам.

9. Перемещение воды, обусловленное секрецией желчных солей и других веществ, составляет в каждом случае 40 % количества первичной желчи. Оставшиеся 20 % воды приходятся на жидкости, выделяемые клетками эпителия желчного протока.

10. Секреция желчи зависит от концентрации желчных солей в плазме крови, концентраций секретина, холецистокинина и других гормонов. Желчь печени либо прямо поступает в двенадцатиперстную кишку, либо в промежутке между процессами пищеварения накапливается в желчном пузыре и концентрируется за счет реабсорбции NaCl и воды. Сокращения желчного пузыря запускаются холецистокинином и ацетилхолином.

11. Тонкий кишечник является главным местом переваривания и всасывания (реабсорбции) питательных веществ, витаминов, неорганических солей и воды. По сравнению с цилиндрической трубкой такого же диаметра его поверхность сильно увеличена за счет кольцевых складок, ворсинок кишечника и микроворсинок клеток эпителия.

12. Некоторые из пищеварительных ферментов встроены в щеточную каемку и активны в просвете кишечника, тогда как другие растворены в цитоплазме эпителиальных клеток и попадают в просвет кишечника лишь после отторжения и разрушения эпителиальной клетки.

13. Если в результате реабсорбции NaCl или секреции анионов (и Na^+) возникает осмотический градиент, то вода быстро диффундирует через эпителий тонкого кишечника. В тонком кишечнике реабсорбируются также ионы Ca^{2+}. Процессы секреции в тонком кишечнике регулируются нейронально и гуморально.

Вопросы для повторения

1. Расскажите о медленных колебаниях мембранных потенциалов клеток гладкой мускулатуры в дистальном отделе кишечника.
2. Расскажите о рефлекторной регуляции мышечного тонуса стенки кишечника. Какова роль ЦНС?
3. Что такое парез кишечника?
4. Расскажите об ультраструктуре секреторных клеток поджелудочной железы.
5. Какие пищеварительные ферменты входят в состав сока поджелудочной железы?
6. Как регулируется функция поджелудочной железы?
7. Расскажите о составе желчи.
8. Перечислите причины высокой концентрации билирубина в крови.
9. Расскажите о регуляции секреции желчи.
10. Расскажите о строении слизистой оболочки тонкого кишечника.
11. Расскажите о реабсорбции и секреции в тонком кишечнике воды и солей.
12. Расскажите о нервной регуляции секреции тонкого кишечника.
13. Расскажите о гуморальной регуляции секреции тонкого кишечника.

110 ГЛАВА ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ

Многие составляющие пищи не могут быть реабсорбированы напрямую, для начала они должны быть подвергнуты ферментативному гидролизу до небольших молекул: так, триглицериды — до свободных жирных кислот и моноглицеридов, белки — до аминокислот, ди- и трипептидов, полисахара – до моносахаров и т.д. Лишь такие молекулы могут транспортироваться через эпителий тонкого кишечника. **Химические процессы переваривания (гидролиз)**, в которых принимают участие соляная кислота, желчные соли и множество ферментов, идут параллельно с **механической обработкой**, которая объединяет жевание во рту, измельчение и эмульгирование с помощью моторики дистального отдела желудка, интенсивное перемешивание во всем желудочно-кишечном тракте и разведение за счет воды пищеварительных соков.

Пищеварительные ферменты обеспечивают расщепление (гидролиз) больших молекул питательных веществ до лежащих в их основе элементов. За переваривание жиров, полисахаров и белков отвечают соответственно **липазы**, **амилазы** и **протеазы**. При этом каждая группа включает различные ферменты, каждый из которых разрушает лишь определенные молекулярные связи, например, аминопептидазы – лишь пептидную связь на аминном конце пептидной цепочки. Недостаток пищеварительных ферментов замедляет процесс переваривания и тем самым следующую за ним реабсорбцию, что приводит к мальабсорбции.

110.1. УГЛЕВОДЫ

Крахмал и полисахара являются наиболее важными углеводами пищи. Крахмал расщепляется амилазами слюнных желез и поджелудочной железы. Возникающие при этом полисахара вместе с дисахарами пищи гидролизуются до моносахаров с помощью мембранных гидролаз щеточной каемки эпителия тонкого кишечника.

Реабсорбцию моносахаров из просвета кишечника обеспечивают специальные переносчики, локализованные в мембране щеточной каемки эпителиальной клетки.

110.1.1. Углеводы в пище: две трети приходится на крахмал

С обычной пищей ежедневно в организм поступает более 300 г углеводов. Они состоят из **полисахаров** (64 % крахмал; 0,5 % гликоген) и из **дисахаров** (26 % сахар [сахароза – sucrose]; 6,5 % молочный сахар [лактоза]). Остаток составляют **моносахара** (3 %, прежде всего фруктоза). После полного гидролиза во время переваривания из них образуются моносахара: глюкоза (80 %), фруктоза (14 %) и галактоза (5 %).

110.1.2. Ферменты слюнных желез, поджелудочной железы и желез стенки кишечника

Ограниченная роль амилазы слюнных желез при переваривании крахмала уже упоминалась. После проглатывания пищи и смешивания ее с кислым желудочным соком переваривание углеводов в желудке под влиянием амилазы слюны прерывается (слишком низкое значение pH). Переваривание начинается снова лишь тогда, когда химус переходит в двенадцатиперстную кишку и там смешивается с соками поджелудочной железы и кишечника. Фермент **α-амилаза** сока поджелудочной железы отщепляет от крахмала олигосахара, разрушая α-1,4-гликозидные связи, в результате появляются мальтотриозы, мальтоза и различные α-декстрины. В отличие от травоядных животных у человека не расщепляются β-1,4-гликозидные связи, поэтому целлюлоза не переваривается и служит в кишечнике в качестве **балластного вещества**.

Появляющиеся в результате переваривания крахмала олигосахара не могут быть дальше расщеплены α-амилазой сока поджелудочной железы, однако клетки эпителия тонкого кишечника на их щеточной каемке несут различные **гликогидролазы**, которые способны расщеплять олигосахара до глюкозы, галактозы и фруктозы.

Моносахара тотчас же переносятся в клетки белками-переносчиками, расположенными по соседству в мембране щеточной каемки. Обычно степень расщепления олигосахаров настолько велика, что белок-переносчик оказывается с переизбытком обеспечен моносахарами и должен работать с максимальной транспортной скоростью.

Как правило, углеводы полностью реабсорбируются уже в конце тощей кишки. Исключением является лактоза, степень гидролиза которой прежде всего у взрослых сравнительно низка. Это особенно сильно выражено в некоторых этнических групах, которые происходят из Африки и Азии. Поэтому лактоза реабсорбируется медленно, способствует возникновению в просвете кишечника осмотического градиента (см. далее) и частично перерабатывается бактериями толстого кишечника в токсические вещества. Следствием такого **дефекта фермента лактазы** является непереносимость молока и молочных продуктов.

110.1.3. Всасываются только моносахара: Na^+-симпорт

В люминальной мембране клеток эпителия тонкого кишечника имеются по крайней мере три переносчика моносахаров. **Белок-переносчик SGLT1** (симпорт с Na^+, SGLT1 – **S**odium **G**lucose **T**ransporter 1) может транспортировать как глюкозу, так и галактозу (конкурентное связывание с переносчиком). Причем галактоза обладает более высокой афинностью к данному белку-переносчику. SGLT1 использует энергию электрохимического градиента Na^+ для вторично активного транспорта моносахаров в клетку (см. рис. 105.1). Переносчик связывает предпочтительно *D*-изомеры моносахаров, и поэтому он является *стереоспецифичным*. Работа двух других переносчиков, локализованных в щеточной каемке GLUT2 и GLUT5 (Glucose Transporter 2 и 5 соответственно), не зависит от градиента Na^+ (облегченная диффузия; **унипорт**). GLUT2 и GLUT5 переносят не только глюкозу, но и фруктозу. С помощью встроенного также и в базолатеральную мембрану переносчика GLUT2 названные моносахара покидают клетку и попадают в кровь.

Возникновение в просвете кишечника «пробки» из олигосахаров может быть вызвано как дефектом одного из белков-переносчиков, так и дефектом белка-фермента – мембранной гликогидролазы. В результате скапливания олигосахаров устанавливается осмотический градиент, направленный в просвет кишечника. Вода по этому градиенту устремляется в просвет кишечника, что приводит к **диарее**. Дефекты ферментов обычно обусловлены генетически; описанная ранее непереносимость лактозы – наиболее частый пример. Временная непереносимость лактозы иногда является следствием тяжелого воспаления кишечника.

110.2. БЕЛКИ, ПЕПТИДЫ И АМИНОКИСЛОТЫ

Пепсины желудочного сока расщепляют белки пищи до средних и коротких пептидов. Этот процесс продолжается в тонком кишечнике, где трипсин и химотрипсин отщепляют олигопептиды, которые расщепляются олигопептидазами щеточной каемки до аминокислот, ди- и трипептидов. Они реабсорбируются клетками эпителия тонкого кишечника с помощью белков-переносчиков, которые используют градиент Na^+ для вторично активного транспорта продуктов расщепления белков в клетку.

110.2.1. Первый этап переваривания белков: желудок

Наша каждодневная пища содержит около 100 г белков. Их переваривание начинается в желудке, где белок пищи под воздействием **соляной кислоты** денатурирует и расщепляется **пепсинами**. Эти **эндопептидазы** расщепляют связи в белковой цепи, которые образованы остатками фенилаланина и тирозина. Активность пепсинов зависит от уровня pH: для каждого фермента существует свой оптимум pH. Пепсины синтезируются главными клетками желудка обычно в виде неактивных форм – пепсиногенов (проферментов). Активация ферментов осуществляется с помощью соляной кислоты и автокаталитически (под влиянием активных пепсинов). Хотя пепсины играют важную роль в переваривании белков, однако эта роль не является исключительной. Дело в том, что протеазы поджелудочной железы (см. табл. 109.1) обладают мощностью, достаточной для полного переваривания белков. Поэтому у пациентов, у которых нарушена продукция желудочного сока (ахлоргидрия), не обнаруживают заметного нарушения переваривания белков. У пациентов с частично удаленным желудком (гастрэктомия) и поэтому редуцированной секрецией желудочного сока нарушения пищеварения возникают из-за проблем с опорожнением желудка, а не из-за недостаточного переваривания белков.

110.2.2. Пептидазы поджелудочной железы и желез стенок тонкого кишечника

В момент перехода химуса в двенадцатиперстную кишку более высокое щелочное значение pH в двенадцатиперстной кишке инактивирует пепсины желудка. Протеазы сока поджелудочной железы и тонкого кишечника берут на себя функцию переваривания белков. Поджелудочная железа поставляет **эндо-** и **карбоксипептидазы** (последние отщепляют аминокислоты от карбоксильного конца пептидной цепочки), тогда как щеточная каемка и цитоплазма эпителиальных клеток тонкого кишечника содержат **аминопептидазы**, которые отщепляют аминокислоты со свободного аминного конца пептидной цепи. **Трипсин** и **химотрипсин** являются наиболее важными эндопептидазами сока поджелудочной железы. Как и в случае с пепсинами, они выделяются в виде неактивных предшественников – трипсиногена и химотрипсиногена соответственно. Трипсиноген активируется ферментом щеточной каемки **энтеропептидазой** (энтерокиназой). Возникающий трипсин активирует не только другие проферменты (например, химотрипсиноген до химотрипсина), но и способствует автокаталитической активации трипсиногена. Трипсин гидролизует пептидные связи, образованные остатками аргинина и лизина, тогда как химотрипсин разрушает связи, образованные остатками триптофана, фенилаланина и тирозина. При этом образуются ди-, три- и большие олигопептиды, и лишь небольшие количества свободных аминокислот.

Как и в случае с углеводами, последним этапом в расщеплении белков является освобождение элементарных химических строительных блоков, в данном случае – аминокислот. За это отвечают **олигопептидазы** щеточной каемки клеток эпителия тонкого кишечника. Эти ферменты являются интегральными мембранными белками, которые катализируют расщепления ди- и трипептидов до свободных аминокислот.

110.2.3. Всасывание аминокислот и олигопептидов

Всасывание аминокислот сходно с реабсорбцией моносахаров (см. рис. 105.1), поскольку специфические белки-переносчики щеточной каемки эпителиальных клеток тонкого кишечника обеспечивают транспорт большинства аминокислот в клетку по механизму вторично активного транспорта (симпорт с Na^+). При этом электрохимический градиент ионов Na^+, направленный в клетку, поддерживается Na^+/K^+-АТФазой.

Существуют различные белки-переносчики для разных групп аминокислот, например, для α-аминомонокарбоксиловых кислот (так называемых нейтральных аминокислот), таких как L-лейцин и L-аланин, для катионных или дибазных аминокислот (L-аргинин$^+$, L-лизин$^+$, L-орнитин$^+$), для анионных («кислых») аминокислот (L-глутамат$^-$ и L-аспартат$^-$), для вторичных аминокислот (L-пролин, L-OH-пролин и саркоцин), для глицина, а также для β- и γ-аминокислот (β-аланин и γ-аминобутират (GABA)). Специфичность переносчиков похожа на специфичность переносчиков аминокислот в проксимальном канальце почки. Это связано с тем, что белки-переносчики тонкого кишечника и почки кодируются одними и теми же генами. Поэтому у пациентов с гомозиготной цистинурией нарушена реабсорбция цистина, аргинина, лизина и орнитина как в почках, так и в кишечнике. Афинность переносчика неодинакова для различных аминокислот. Кроме того, предпочтительнее транспортируется физиологическая L-форма (*стереоспецифичность*). Как и сахара, по крайней мере нейтральные и анионные аминокислоты активно накапливаются в эпителиальных клетках тонкого кишечника, что делает возможным их переход (облегченная диффузия; унипорт) через базолатеральную мембрану в интерстициум серозной оболочки. У всех видов животных, которые были исследованы до настоящего времени, этот переход в интерстициум хотя и обеспечивается переносчиком, однако он независим от градиента Na^+. В конце тонкого кишечника аминокислоты практически полностью реабсорбированы.

Важное отличие всасывания белков от всасывания углеводов состоит в том, что реабсорбируются не только элементарные строительные блоки (свободные аминокислоты), но **ди- и трипептиды** как интактные молекулы. Реабсорбция ди- и трипептидов, как и в проксимальном канальце почки (рис. 12.33), происходит в результате вторично активного транспорта (**H^+-симпорт**), который осуществляется даже быстрее, чем транспорт отдельных аминокислот. **Олигопептидный переносчик** (Pept1) стереоспецифичен, однако в остальном в отличие от аминокислотных переносчиков сравнительно неспецифичен: поэтому он транспортирует целый ряд различных пептидов. Физиологическое значение такой реабсорбции пептидов выражается в том, что пациенты с наследуемыми дефектами переносчиков аминокислот способны усваивать большую часть потребляемых белков. В клетке олигопептиды гидролизуются цитозольными аминопептидазами, однако дипептиды появляются в портальной вене в нерасщепленном виде. Они гидролизируются в других местах организма, например в почке.

110.3. ЖИРЫ: ПРОБЛЕМА ПЛОХОЙ РАСТВОРИМОСТИ В ВОДЕ

Жиры пищи на 90 % состоят из триацилглицеринов, а остальное количество — из холестерина, остатков эфира холестерина, фосфолипидов, сфинголипидов. Переваривание жиров начинается в желудке с помощью неспецифической липазы, выделяемой клетками желез Эбнера, расположенных в основании языка. Переваривание продолжается в двенадцатиперстной кишке, где на химус действуют липазы поджелудочной железы: фосфолипаза A_2 и еще одна неспецифическая липаза. Для переваривания жиров необходимы желчные соли; они способствуют эмульгированию жиров и образуют мицеллы с продуктами переваривания триацилглицеринов (свободные жирные кислоты, моноацилглицерины). Мицеллы содержат также холестерин и жирорастворимые витамины. Мицеллы вступают в контакт с мембраной клеток кишечного эпителия, что необходимо для всасывания жиров. Поступающие в клетки жирные кислоты, моноацилглицерины и холестерин этерифицируются, что способствует образованию хиломикронов — соединений моноацилглицеринов и холестерина с фосфолипидами и апопротеинами. Хиломикроны попадают в лимфу, с которой они поступают в систему кровообращения, минуя печень. Для желчных солей в тонком кишечнике существует реабсорбционный механизм (кишечно-печеночная рециркуляция желчных солей).

Количество ежедневно поступающих с пищей жиров сильно варьирует (между 10 и 250 г) и в среднем составляет от 60 до 100 г. Триацилглицерины составляют 90 % потребляемых жиров, остаток состоит из фосфолипидов и сфинголипидов клеточной мембраны, из холестерина и его эфиров, а также жирорастворимых витаминов A, D, E и K.

110.3.1. Сначала эмульгирование, а затем переваривание

Поскольку **расположенные в основании языка** (и, вероятно, в слизистой оболочке желудка) **железы Эбнера** выделяют **неспецифическую липазу** с оптимумом pH, лежащим в пределах от 2,2 до 6,0, то переваривание жиров начинается сразу же после проглатывания пищи. В течение 3–4 ч, пока содержащая жиры пища находится в желудке, переваривается до 30 % жиров. Наряду с активностью липазы особый вклад в переваривание жиров вносят перистальтические сокращения дистального отдела желудка, **обеспечивающие эмульгирование жиров**.

В двенадцатиперстной кишке содержащий жиры химус смешивается с **желчными** солями и липазами

сока поджелудочной железы; под влиянием моторики кишечника сохраняется сложная **эмульсия**, в которой небольшие капли жиров (диаметром несколько микрометров) обладают большой пограничной поверхностью между жиром и водой, на которой могут действовать липазы. Из возникающих моноацилглицеринов, свободных жирных кислот и из других липофильных веществ с помощью желчных солей образуются еще более мелкие **мицеллы**. Небольшой диаметр (порядка нескольких нанометров) позволяет им проникать в просветы между микроворсинками эпителия тонкого кишечника, что является основным условием быстрого всасывания этих липидов (см. далее).

110.3.2. Липазы

Основным местом переваривания жиров является тонкий кишечник вплоть до верхних отделов подвздошной кишки. Основной гидролиз жиров осуществляется различными липазами, выделяемыми поджелудочной железой. Главными ферментами, обеспечивающими переваривание жиров, являются панкреатическая липаза (панкреалипаза), фосфолипаза A_2 и неспецифическая липаза (ранее называвшаяся холестеринэстераза) (см. табл. 109.1).

Панкреалипаза расщепляет триацилглицериды, при этом образуются свободные жирные кислоты, диацилглицерины и 2-моноацилглицериды. **Колипаза** необходима для эффективного действия панкреалипазы. Она неактивна при низком уровне pH, поэтому у пациентов с муковисцидозом (сок поджелудочной железы которых сравнительно беден ионами HCO_3^-) возникают проблемы с перевариванием жиров.

Фосфолипазы расщепляют фосфолипиды (например, фосфатидилхолин — лецитин) до свободных жирных кислот и лизолецитина. **Фосфолипаза A_2** выделяется в виде профермента и активируется в просвете кишечника трипсином. Оптимальный уровень pH для фосфолипазы A_2 человека составляет 7,5, поэтому ее активность при снижающемся значении pH падает. Как панкреалипаза, так и фосфолипаза A_2 зависимы от ионов Ca^{2+}, поэтому в целом переваривание жиров и их реабсорбция зависят от Ca^{2+}.

Неспецифическая липаза отщепляет не только (как говорит старое название холестеринэстераза) эфир холестерина, но и 2-моноацилглицериды, а также эфир от жирорастворимых витаминов и других липидов. Из эфира холина возникают холестерин и свободные жирные кислоты, что является необходимым условием для всасывания жиров. В клетках эпителия этот фермент катализирует обратную реакцию, поэтому там снова образуется эфир холестерина, который покидает клетку внутри хиломикронов (см. далее).

Переваривание жиров обычно заканчивается в конце тонкого кишечника, однако непереваренные жиры могут расщепляться и бактериями толстого кишечника. Присутствующие в стуле жиры имеют бактериальное происхождение или являются жирами отторгнутых эпителиальных клеток.

110.3.3. Желчные соли в качестве посредника

Как уже упоминалось выше, желчные соли играют ключевую роль в переваривании и всасывании жиров. Поскольку и непереваренные жиры, и продукты их расщепления, прежде всего свободные жирные кислоты и моноацилглицериды, не растворимы в воде, для их растворения необходимы желчные соли. С одной стороны, желчные соли способствуют **эмульгированию** жиров. Эмульгирование является важным процессом, поскольку большая поверхность эмульсионных капель облегчает липолиз. С другой стороны, желчные соли необходимы для образования **мицелл** из продуктов липолиза. При этом желчные соли находятся на поверхности мицелл: гидрофильная часть молекулы повернута в сторону воды, а гидрофобная — внутрь мицеллы. Липофильные части холестерина, фосфолипидов и моноацилглицеридов также направлены внутрь мицеллы. Эфир холестерина и жирорастворимые витамины полностью находятся в мицеллах (рис. 110). Мицеллы всту-



Рис. 110. Реабсорбция жира из мицелл. При переваривании жиров из триацилглицеринов образуются свободные жирные кислоты и 2-моноацилглицериды, которые в присутствии конъюгированных желчных солей вместе с холестерином, фосфолипидами, жирорастворимыми витаминами и другими аполярными липидами образуют мицеллы. Желчные соли и полярные концы моноацилглицеридов, фосфолипидов и холестерина направлены наружу, в водную фазу, тогда как аполярные липиды, такие как жирорастворимые витамины и эфир холестерина, образуют ядро мицеллы. Небольшой диаметр мицелл (величиной максимально 50 нм, в отличие от в 100 раз больших по величине эмульсионных капель) позволяет им проникать в просветы между микроворсинками щеточной каемки эпителия двенадцатиперстной и подвздошной кишки. Мицеллы контактируют с люминальной мембраной, липиды растворяются в мембране и таким образом всасываются. Всасывание желчных солей происходит в подвздошной кишке, где имеется белок-переносчик, обеспечивающий сопряженный перенос ионов Na^+ и желчных солей в клетку (симпорт): кишечно-печеночная рециркуляция (см. рис. 109.9)

пают в контакт с клеточной мембраной энтероцитов, и содержащиеся в них липиды проникают через клеточную мембрану. Липиды хорошо растворяются в клеточной мембране и таким образом могут попадать внутрь энтероцитов, однако, по всей видимости, имеются также специфические транспортные белки, например для холестерина. Желчные соли не проникают в клетки, а выходят в просвет кишечника, где они снова принимают участие в образовании мицелл или всасываются в конечных отделах подвздошной кишки.

В то время как желчные соли необходимы для всасывания холестерина, эфира холестерина и жирорастворимых витаминов, около одной трети триглицеридов пищи может всасываться и в отсутствие желчных солей. Каким образом это происходит, пока неизвестно.

110.3.4. Кишечная клетка снова синтезирует жиры

В клетке эпителия тонкого кишечника после захвата продукты гидролиза жиров связываются с цитозольными белками и транспортируются к эндоплазматическому ретикулуму. Там холестерин большей частью снова подвергается этерификации, а из свободных жирных кислот и моноглицеридов вновь синтезируются триглицериды. Последние встраиваются вместе с эфиром холестерина, фосфолипидами и различными **апопротеинами** в **хиломикроны**, диаметр которых составляет 0,1 – 0,5 мкм, поэтому хиломикроны представляют собой самые большие **липопротеины**. Хиломикроны покидают клетку и переходят в лимфатические сосуды, откуда они, минуя печень, попадают в системы кровообращения.

При недостатке апопротеина В (**А-бета-липопротеинемия**) хиломикроны не способны покидать энтероциты, а липиды с очень низкой плотностью (VLDL) не могут выходить из клеток печени, поэтому данные органы накапливают жиры.

110.3.5. Всасывание холестерина

Источником большей части реабсорбированного холестерина является желчь и слущенные с ворсинок энтероциты.

Если повышается поступление холестерина с пищей, то его всасывание активно затормаживается, и концентрация холестерина в плазме крови возрастает лишь незначительно. Контроль за всасыванием холестерина в тонком кишечнике необходим для предотвращения атеросклероза. Медикаменты, которые образуют в просвете кишечника комплексы с холестерином и препятствуют тем самым его всасыванию, помогают контролировать поступление холестерина в организм. Поскольку большая часть холестерина в плазме крови образуется в печени, то в последнее время применяются медикаменты, которые тормозят синтез холестерина в печени.

110.3.6. Жир в молоке — проблема для младенца

Если у взрослого человека лишь 5 % поступающих в организм жиров теряется со стулом, то младенцы теряют до 25 % жиров. Такое неэффективное всасывание жира связано с различиями в характере поступления жиров с пищей и с особенностями их переваривания у новорожденного:

новорожденный потребляет с молоком большое количество жиров, которое является для него основным источником энергии. Количество жиров, поступающих с пищей в организм младенца, в два раза превышает количество жиров, потребляемых взрослым человеком;

активность панкреатической липазы у новорожденных снижена (10 % от активности взрослого человека). Лишь после прекращения кормления грудью активность панкреалипазы возрастает;

концентрация желчных солей в просвете кишечника здорового новорожденного значительно ниже, чем у взрослого человека. (У недоношенных детей концентрация желчных солей снижена еще сильнее.) Причина этого заключается в низком уровне синтеза желчных солей и сравнительно малом их запасе.

В противовес этому реабсорбционные мощности тонкого кишечника новорожденного относительно велики. Недостаток активности панкреалипазы компенсируется благодаря тому, что активность **неспецифической липазы** желез основания языка (и, предположительно, слизистой желудка) сравнительно высока. Поскольку этот фермент присутствует **в молоке человека** (но не в молоке коровы), недостаток материнского молока может иметь неблагоприятные последствия для обеспечения младенца калориями.

110.4. ВСАСЫВАНИЕ ВИТАМИНОВ

110.4.1. Жирорастворимые витамины

Жирорастворимые витамины A, D, E и K являются неполярными молекулами, которые хорошо растворимы в липидах, но плохо – в воде. Как уже обсуждалось выше, их реабсорбция требует образования мицелл. Проникновение в клетки мукозного слоя и встраивание в хиломикроны происходит по механизму, характерному для холестерина (см. ранее).

110.4.2. Водорастворимые витамины

Водорастворимые витамины, такие как аскорбиновая кислота (витамин C), тиамин (витамин B_1), рибофлавин (витамин B_2), пиридоксин (витамин B_6), фолиевая кислота и кобаламин (витамин B_{12}), реабсорбируются в кишечнике. Для этого необходимы переносчики или рецепторы, локализованные со стороны просвета кишечника на мембране щеточной каемки. Транспорт витаминов B_1, C и B_{12} является актив-

ным процессом, тогда как реабсорбция витамина B_2 обеспечивается переносчиком («облегченная диффузия»). Недавно был изолирован переносчик (SVTC1 - Sodium Vitamin C Transporter) для витамина С. Кобаламины связываются в просвете кишечника с белком, который секретируется обкладочными клетками желудка (внутренний фактор). Поскольку кобаламины могут быть реабсорбированы из просвета кишечника только в такой связанной форме (опосредованный рецепторами эндоцитоз), то отсутствие внутреннего фактора приводит к недостатку кобаламинов и пернициозной анемии.

Резюме

1. Многие составляющие пищи не могут быть реабсорбированы напрямую, для начала они должны быть подвергнуты ферментативному гидролизу до небольших молекул: так, триглицериды – до свободных жирных кислот и моноглицеридов, белки – до аминокислот, ди- и трипептидов, полисахара – до моносахаридов и т. д. Лишь такие молекулы могут транспортироваться через эпителий тонкого кишечника.

2. Химические процессы переваривания (гидролиз), в которых принимают участие соляная кислота, желчные соли и множество ферментов, идут параллельно с механической обработкой, которая объединяет жевание во рту, измельчение и эмульгирование с помощью моторики дистального отдела желудка, интенсивное перемешивание во всем желудочно-кишечном тракте и разведение за счет воды пищеварительных соков.

3. Крахмал и полисахара являются наиболее важными углеводами пищи. Крахмал расщепляется амилазами слюнных желез и поджелудочной железы. Возникающие при этом полисахара вместе с дисахарами пищи гидролизуются до моносахаров с помощью мембранных гидролаз щеточной каемки эпителия тонкого кишечника. Всасывание моносахаров из просвета кишечника обеспечивают специальные переносчики, локализованные в мембране щеточной каемки эпителиальной клетки.

4. Пепсин желудочного сока расщепляет белки пищи до средних и коротких пептидов. Этот процесс продолжается в тонком кишечнике, где трипсин и химотрипсин отщепляют олигопептиды, которые расщепляются олигопептидазами щеточной каемки до аминокислот, ди- и трипептидов. Они всасываются клетками эпителия тонкого кишечника с помощью белков-переносчиков, которые используют градиент Na^+ для вторично активного транспорта продуктов расщепления белков в клетку.

5. Жиры пищи на 90 % состоят из триацилглицеридов, а остальное количество – из холестерина, остатков эфира холестерина, фосфолипидов, сфинголипидов.

6. Переваривание жиров начинается в желудке с помощью неспецифической липазы, выделяемой клетками желез Эбнера, расположенных в основании языка. Переваривание продолжается в двенадцатиперстной кишке, где на химус действуют липазы поджелудочной железы: фосфолипаза A_2 и еще одна неспецифическая липаза. Для переваривания жиров необходимы желчные соли; они способствуют эмульгированию жиров и образуют мицеллы с продуктами переваривания триацилглицеридов (свободные жирные кислоты, моноацилглицерины).

7. Мицеллы содержат также холестерин и жирорастворимые витамины. Мицеллы вступают в контакт с мембраной клеток кишечного эпителия, что необходимо для всасывания жиров. Поступающие в клетки жирные кислоты, моноацилглицериды и холестерин этерифицируются, что способствует образованию хиломикронов – соединений моноацилглицеридов и холестерина с фосфолипидами и апопротеинами.

8. Хиломикроны попадают в лимфу, с которой они поступают в систему кровообращения, минуя печень. Для желчных солей в тонком кишечнике существует механизм кишечно-печеночной рециркуляции желчных солей.

Вопросы для повторения

1. Расскажите об углеводах пищи и ферментах слюнных желез, поджелудочной железы и желез стенки кишечника при переваривании углеводов.

2. Опишите процесс всасывания моносахаров.

3. Каким образом преобразуются и всасываются белки?

4. Расскажите об эмульгировании и переваривании жиров.

5. Дайте характеристику жирорастворимых и водорастворимых витаминов.

111 ГЛАВА ФУНКЦИИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

111.1. ПРЯМАЯ И ОБРАТНАЯ МОТОРИКА

Толстый кишечник может не только перемещать каловые массы вперед, но может и накапливать их благодаря тому, что часть его способна расширяться и его водители ритма находятся в поперечной ободочной кишке (colon transversum). Последнее делает возможной обратную перистальтику и тем самым хранение стула в восходящей ободочной кишке (colon ascendens) и слепой кишке. Направленная анально перистальтика 2 – 3 раза в день продвигает каловые массы в прямую кишку (массовый транспорт), расширение которой запускает дефекационный рефлекс. Если он намеренно подавляется, то прямая кишка способна расширяться (хранение). В толстом кишечнике всасывается почти все количество NaCl и 80 – 90 % воды, попадающие в него. Ионы K^+ выделяются и всасываются, при этом баланс K^+ в организме определяет, какой из этих процессов преобладает. Энтеротоксины и слабительные средства тормозят всасывание NaCl и вызывают выделение жидкости.

Движения толстого кишечника выполняют две функции. Слепая кишка, восходящая ободочная кишка (colon ascendens) и прямая кишка обеспечивают **хранение каловых масс**; оставшаяся часть толстого кишечника служит для перемещения каловых масс из слепой кишки и восходящей ободочной кишки в прямую кишку. Нервная система толстого кишечника и характер его иннервации волокнами ЦНС обнаруживают сходство с нервной системой и иннервацией тонкого кишечника. Для мембранного потенциала клеток гладкой мускулатуры толстого кишечника характерны медленные колебания, однако эти колебания имеют самую низкую частоту уже в начале толстого кишечника (4,5 $мин^{-1}$) и достигают максимума (6 $мин^{-1}$) лишь в поперечной ободочной кишке (colon transversum), которая тем самым осуществляет функцию **водителя ритма**. Поэтому волны сокращений могут распространяться как в проксимальном, так и в дистальном направлениях.

Четкое падение частоты сокращений толстого кишечника наблюдается у пациентов с **воспалением ободочной кишки**. Это хроническое заболевание сопровождается легкой, но длительной диареей (сменяемой запорами) и болями в животе. Эта болезнь является одной из наиболее частых проблем желудочно-кишечного тракта (20 % общего числа заболеваний). Причины возникновения этой болезни до сих пор неизвестны.

В **толстом кишечнике** встречаются три типа **моторики**:

1) ритмические сегментации (перетяжки; рис. 111.1);
2) настоящие перистальтические волны;
3) так называемые массовые движения.

Как и в тонком кишечнике, ритмические сегментации возникают в том случае, когда мембранный потенциал клеток гладкой мускулатуры превышает пороговое значение для генерирования спайков. Возникающие последовательности потенциалов действия запускают сокращения мышц (см. рис. 103.2). Частота сокращений ниже, чем частота колебаний медленных мембранных потенциалов, поскольку лишь некоторые медленные волны имеют амплитуду, способную превысить пороговое значение.

Сокращения гладкой мускулатуры толстого кишечника способствуют перемешиванию каловых масс



Рис. 111.1. Толстый кишечник и терминальный отдел подвздошной кишки на рентгеновском снимке. Снимок сделан у здорового взрослого человека после введения контрастной массы, содержащей барий. Наполненным барием оказался не только толстый кишечник, но и конечные отделы подвздошной кишки: илеоцекальная заслонка (слева внизу) не закрыта плотно (вариант нормального состояния). Обращают на себя внимание регулярные перехваты, которые свойственны нормальной моторике толстого кишечника. Прямая кишка незаметна

Кроме того, в результате сокращений каловые массы могут перемещаться как в проксимальном (в восходящую ободочную и слепую кишку), так и в дистальном направлениях. Это связано с расположением пейсмейкерной зоны в поперечной ободочной кишке. Слепая кишка и восходящая ободочная кишка — главные места хранения каловых масс в кишечнике (время прохождения содержимого — до 12 ч). Сегментирование или **перехваты толстого кишечника**, которые заметны на рентгеновском снимке после приема бария (см. рис. 111.1), кажутся сильнее выраженными, чем в тонком кишечнике. Это связано с тем, что **тении (ленты)** толстого кишечника тонически сокращены и выталкивают перед собой слизистую оболочку. Вследствие этого сокращения кольцевой мускулатуры кажутся четче, чем в тонком кишечнике.

В толстом кишечнике настоящие **перистальтические волны** видны редко: во время дефекации и массовых движений, которые происходят 2—3 раза в день. Начало **массовых движений** характеризуется исчезновением сегментирующих сокращений и расслаблением тений толстого кишечника, вслед за этим проксимально возникает сокращение, которое распространяется вдоль всех расслабленных участков толстого кишечника. Таким образом, одна единственная волна перемещает вперед огромные количества каловых масс: вслед за этим вновь начинаются ритмические сегментации.

111.2. ПОСЛЕДНЯЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ДЛЯ ВСАСЫВАНИЯ СОЛИ И ВОДЫ

111.2.1. Две АТФазы для активного транспорта ионов

Важнейшей пищеварительной функцией толстого кишечника является всасывание воды и солей. Реабсорбция происходит прежде всего в проксимальных частях толстого кишечника и снижает содержание воды в каловых массах с 1 л до 100—200 мл, в которых содержится меньше чем 5 ммоль/л Na^+; 9 ммоль/л K^+ и 2 ммоль/л Cl^-. Это означает, что 80—90 % воды и почти все количество электролитов, попадающих в толстый кишечник, всасываются в нем.

В толстом кишечнике реабсорбируются ионы Na^+ и Cl^-, а выделяются ионы K^+ и HCO_3^-. Главный механизм проникновения Na^+ из просвета кишечника в клетку — это Na^+-каналы (ENaC) в люминальной мембране клеток эпителия (см. рис. 105.2); они называются амилорид-чувствительными, поскольку блокируются этим диуретиком. Выделяемые клетками крипт ионы K^+ снова реабсорбируются клетками эпителия, при этом количественные соотношения этих процессов определяются потребностью организма в ионах K^+. Так, **альдостерон** способен управлять секрецией ионов K^+ в толстом кишечнике. Движущая сила секреции ионов K^+ обеспечивается **базолатеральной Na^+/K^+-АТФазой** (см. рис. 104.2), тогда как реабсорбция ионов K^+ обеспечивается люминальной **K^+/H^+-АТФазой** (см. рис. 105.4).

111.2.2. Кишечные токсины и слабительные

Секреция KCl и воды в толстом кишечнике может быть вызвана ацетилхолином, ВИП, простагландином E2 и некоторыми лейкотриенами. Целый ряд микроорганизмов, таких как Shigella flexneri, Salmonella typhimurium и Vibrio cholerae вырабатывают **кишечные токсины**, которые, активируя G-белки, сильно повышают концентрацию цАМФ в энтероцитах тонкого и толстого кишечника, за счет чего открываются Cl^--каналы (см. рис. 104.4 и 104.5). Следствием этого является **секреторная диарея**, которая в случае токсина холеры может быть настолько сильной, что потери воды и электролитов быстро становятся опасными для жизни.

Целый ряд **слабительных средств** действует посредством торможения процессов всасывания NaCl в толстом кишечнике. Чрезмерное торможение всасывания может приводить к поступлению жидкости в просвет кишки. Фенолфталеин, бисакодил и рициноленновая кислота (действующее вещество масла рицинин) затормаживают реабсорбцию жидкости в тонком и толстом кишечнике. Другие слабительные средства, например антраквиноны, попадают в организм в виде неактивных гликозидов и становятся эффективными лишь после того, как гликозидная группа отщепляется бактериями толстого кишечника.

111.3. БАКТЕРИИ — ВАЖНЫЕ ОБИТАТЕЛИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Обычно бактерии заселяют лишь толстый кишечник и прямую кишку. Бактерии играют важную роль в расщеплении целлюлозы, метаболизме различных выводимых с желчью веществ и в образовании метана и водорода. Около 30 % каловых масс имеют бактериальное происхождение.

Бактерицидные свойства желудочного сока и сравнительно короткое время прохождения химуса по тонкому кишечнику способствуют тому, что желудок и тонкий кишечник содержат лишь незначительное количество микроорганизмов. Несколько больше (около 10^6/мл химуса) их обнаруживается в подвздошной кишке, которую заселяют бактерии соседствующего с ней толстого кишечника. У человека **отсутствие бактерий в тонком кишечнике** важно, поскольку бактерии потребляют важные составляющие пищи, такие как кобаламин (витамин B_{12}). Плотность бактерий в тонком кишечнике пациентов с заворотом кишок, требующим хирургического вмешательства, возрастает настолько, что в результате недостатка кобаламина может развиться мегалобластная анемия (**Blind-Loop-Syndrome**). Заселение бактериями кишечника может возникать и в том случае, если секреция желудочного сока дефектна или она затормаживается медикаментами (ранитидином, омепразолом). Поскольку сильная моторная активность (MMC) во время паузы между приемами

пищи также помогает справляться с чрезмерным размножением бактерий в тонком кишечнике, то ее нарушения приводят к жирному стулу или недостатку кобаламина.

Бактериальная флора **толстого кишечника** сразу же после рождения попадает через рот в желудочно-кишечный тракт, где она образует сбалансированную и стабильную микробную экосистему. В основном речь идет об **анаэробных бактериях** (Bifidus и Bacteroides); они важны в том числе и потому, что этот вид бактерий способен синтезировать витамин K. Плотность бактерий в толстом кишечнике очень высока (10^{11} - 10^{12}/мл каловых масс), поэтому около 30 % каловых масс имеют бактериальное происхождение. Бактерии кишечника продуцируют в качестве балластного вещества жирные кислоты с короткими цепочками, а также метан и водород, тем самым принимая участие в **кишечном образовании газа**. Они производят также *аммиак*, вследствие чего он может накапливаться в больших количествах в крови пациентов с недостаточной функцией печени, что приводит к психическим расстройствам и коме.

Эта экосистема может быть полностью разрушена в результате **приема антибиотиков через рот**. При этом рост одних бактерий будет затруднен, а других, которые при определенных условиях могут быть патогенны, облегчен. Последствиями этого являются клинические симптомы: от легкой диареи до тяжелых воспалений толстого кишечника. Могут проявляться специфические нарушения в *метаболизме эстрогенов*, так как некоторые бактерии деконъюгируют эстрогены, приходящие с желчью в желудочно-кишечный тракт, поэтому они могут быть снова реабсорбированы (кишечно-печеночная циркуляция). Поскольку бактерии толстого кишечника синтезируют витамин K — кофактор, который необходим для образования некоторых факторов свертывания крови, то при одновременном приеме антибиотиков и антикоагулянтов у пациентов могут наблюдаться серьезные кровотечения.

111.4. ОПОРОЖНЕНИЕ КИШЕЧНИКА ТАКЖЕ ЯВЛЯЕТСЯ РЕФЛЕКСОМ

Как и рвота, опорожнение кишечника является сложным рефлекторным актом, который координируется **соматической** и **вегетативной нервной системой**. Обычно акт дефекации запускается при попадании каловых масс в прямую кишку в результате массовых движений толстого кишечника. Растяжение, прежде всего аноректальной области, является запускающим сенсорным стимулом. Непосредственным следствием растяжения является расслабление внутреннего и сокращение внешнего анальных сфинктеров; одновременно афферентная информация попадает в мозг, где возникает ощущение, что необходимо опорожнить кишечник, так называемые «позывы к дефекации». Этот рефлекс может быть подавлен сознательно за счет сохранения сокращения внешнего сфинктера. Если это происходит, то прямая кишка расслабляется (пример **рефлекса расширения при наполнении, или аккомодационного рефлекса**), внутренний анальный сфинктер снова сокращается, и позывы к дефекации ослабевают. Если позывы к дефекации не подавляются, как только что было показано, то осуществляется целый ряд процессов, опосредованных рефлексами, контролируемыми крестцовым отделом спинного мозга. Перистальтические волны начинаются в сигмовидной кишке; сокращается продольная мускулатура дистального отдела толстого кишечника и прямой кишки, в результате разглаживаются складки, которые обычно имеются в сигмовидной кишке и колоноректальном соединительном участке; внешний и внутренний анальные сфинктеры расслабляются. В результате повышения давления в прямой кишке происходит опорожнение кишки, которое может быть дополнительно облегчено за счет увеличения внутрибрюшного давления. Это достигается в результате напряжения на выдохе (при закрытой голосовой щели), опускания диафрагмы, сокращения мускулатуры стенки живота и сокращения тазовой мускулатуры.

Резюме

1. Толстый кишечник может не только перемещать каловые массы вперед, но и накапливать их благодаря тому, что часть его способна расширяться и его водители ритма находятся в поперечной ободочной кишке. Последнее делает возможной обратную перистальтику и тем самым хранение каловых масс в восходящей ободочной кишке и слепой кишке. Направленная анально перистальтика 2 - 3 раза в день продвигает каловые массы в прямую кишку (массовый транспорт), расширение которой запускает рефлекс дефекации. Если он намеренно подавляется, то прямая кишка способна расширяться (функция хранения).

2. В толстом кишечнике всасывается почти все количество NaCl и 80 – 90 % воды, попадающих в него. Ионы K^+ выделяются и всасываются, при этом баланс ионов K^+ в организме определяет, какой из этих процессов преобладает. Энтеротоксины и слабительные средства тормозят всасывание NaCl и вызывают выделение жидкости.

3. Бактерии заселяют лишь толстый кишечник и прямую кишку. Бактерии играют важную роль в расщеплении целлюлозы, метаболизме различных выводимых с желчью веществ и в образовании метана и водорода. Около 30 % каловых масс имеют бактериальное происхождение.

Вопросы для повторения

1. Какие функции выполняют движения толстого кишечника?

2. Какие типы моторики встречаются в толстом кишечнике?

3. Опишите механизм работы базолатеральной Na^+/K^+-АТФазы и люминальной K^+/H^+-АТФазы.

4. Расскажите о бактериальной флоре толстого кишечника и ее роли в пищеварении.



ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

Микроорганизмы попадают в желудочно-кишечный тракт с пищей, из полости рта и из дыхательного тракта. Для защиты от возбудителей в кишечнике действуют следующие механизмы:

обездвиживание в поверхностной слизи;

уничтожение с помощью желудочного сока;

ферментативное переваривание;

связывание с секреторным иммуноглобулином А (IgA) и последующее уничтожение макрофагами или лимфоцитами (Т-киллерами).

С питьевой водой и пищей большие количества микроорганизмов попадают в пищеварительный канал. Одновременно проглатываются микроорганизмы, которые попали в слизь дыхательных путей. Для защиты от этих микроорганизмов имеется целый ряд специфичных и неспецифичных механизмов защиты.

1. Возбудители удерживаются тягучей **слизью**, которой покрыт практически весь эпителий пищеварительного тракта.

2. **Соляная кислота** желудочного сока убивает большинство возбудителей, однако есть и исключения (например, устойчивая к кислотам туберкулезная бацилла).

3. **Ферменты**, которые выделяются клетками желез и макрофагами в собственной пластинке слизистой оболочки (Lamina propria), поражают возбудителей.

4. Особенно эффективна специфическая защита от микроорганизмов. Она обеспечивается связыванием их с выделяемым в пищеварительном тракте **иммуноглобулином А (IgA)** и последующим уничтожением локализованными в эпителии лимфоцитами (Т-киллерами) или макрофагами.

Лимфатическая ткань пищеварительного тракта либо разбросана диффузно, либо лежит в небольших узелках (*фолликулах*) или группах таких узелков, расположенных в *миндалинах, бляшках Пейера* и в *слепом отростке*. По крайней мере у части млекопитающих бляшки Пейера играют центральную роль в иммунной защите. Эпителий, которым покрыты бляшки, содержит специализированные клетки (М-клетки), основания которых вогнуты. В таких нищах располагаются лимфоидные клетки, включая так называемые дендритные клетки. М-клетки захватывают микроорганизмы с поверхности эпителия и обеспечивают контакт микроорганизмов с дендритными клетками. Последние поставляют антиген *Т-лимфоцитам*, которые таким образом активируются. В результате контакта с антигеном активируются также *В-лимфоциты*, лежащие в бляшках Пейера. Лимфоциты покидают бляшки Пейера через лимфатические сосуды брыжейки, пролиферируют и вызревают в брыжеечных лимфатических узелках. Оттуда лимфоциты в форме лимфобластов попадают через грудной проток (ductus thoraracicus) в систему кровообращения, с которой могут попасть в любую точку пищеварительной системы, включая слюнные железы; где и останавливаются в форме *выделяющих IgA плазматических клеток*. IgA-димер, образуемый плазматическими клетками, связывается с гликопротеином в плазматической мембране эпителиальных клеток, так называемым секреторным компонентом, и этот комплекс, *секреторный IgA*, транспортируется эпителиальной клеткой и выделяется в просвет (трансцитоз), где он берет на себя задачи специфической иммунной защиты.

У человека бляшки Пейера достаточно малы и равномерно разбросаны по слизистой тощей и подвздошной кишки, поэтому возникают сомнения, играют ли они центральную роль в иммунной защите. Возможно, у человека стимуляция и созревание лимфоцитов происходит более локально, чем обсуждалось выше.

Целиакия — заболевание кишечника, которое тесно связано с иммунной системой желудочно-кишечного тракта. Оно характеризуется сильными воспалительными процессами в слизистой оболочке, атрофией ворсинок и тяжелыми нарушениями всасывания. Запускающим стимулом является иммунная реакция на *глиадины*, т.е. определенные белки клейковины пшеничной муки или сходные белки ржаных и ячменных зерен. Повышенная чувствительность к глиадинам основывается на перекрестной реакции с антителами, действие которых направлено против вирусов. При этом заболевании может помочь лишь последовательное избегание клейковины в пище.

Резюме

1. Микроорганизмы попадают в желудочно-кишечный тракт с пищей из полости рта и из дыхательного тракта.

2. Механизмы защиты в кишечнике против возбудителей: обездвиживание в поверхностной слизи; уничтожение с помощью желудочного сока; ферментативное переваривание; связывание с секреторным иммуноглобулином А (IgA) и последующее уничтожение макрофагами или лимфоцитами (Т-киллерами).

Вопросы для повторения

1. Какие механизмы имеет кишечник для защиты от вредных микроорганизмов?

2. Расскажите о структуре лимфатической ткани пищеварительного тракта.

3. Расскажите о роли лимфатической системы.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Наименования и обозначения основных единиц СИ

Величина	Наименование единицы	Обозначение
Длина	метр	м
Масса	килограмм	кг
Время	секунда	с
Электрический ток	ампер	А
Термодинамическая температура	кельвин	К
Сила света	кандела	кд
Количество вещества	моль	моль

Наименования и обозначения некоторых производных единиц СИ

Величина	Наименование единицы	Обозначение	Определение
Частота	герц	Гц	$с^{-1}$
Сила	ньютон	Н	$м \cdot кг \cdot с^{-2}$
Давление	паскаль	Па	$м^{-1} \cdot кг \cdot с^{-2}$ $(Н \cdot м^{-2})$
Энергия	джоуль	Дж	$м^{2} \cdot кг \cdot с^{-2}$ $(Н \cdot м)$
Мощность	ватт	Вт	$м^{2} \cdot кг \cdot с^{-3}$
Электрический заряд	кулон	Кл	$(Дж \cdot с^{-1})$ $с \cdot А$
Разность электрических потенциалов	вольт	В	$м^{2} \cdot кг \cdot с^{-3} \cdot А^{-1}$ $(Вт \cdot А^{-1})$
Электрическое сопротивление	ом	Ом	$м^{2} \cdot кг \cdot с^{-3} \cdot А^{-2}$ $(В \cdot А^{-1})$
Электрическая проводимость	сименс	См	$м^{-2} \cdot кг \cdot с^{3} \cdot А^{2}$ $(Ом^{-1})$
Магнитный поток	вебер	Вб	$м^{2} \cdot кг \cdot с^{-2} \cdot А^{-1}$ $(В \cdot с)$
Плотность магнитного потока (магнитная индукция)	тесла	Т	$кг \cdot с^{-2} \cdot А^{-1}$ $(Вб \cdot м^{-2})$
Индуктивность (магнитная проводимость)	генри	Г	$м^{2} \cdot кг \cdot с^{-2} \cdot А^{-2}$ $(В \cdot с \cdot А^{-1})$
Световой поток	люмен	лм	кд · ср*
Освещенность	люкс	лк	$кд \cdot ср \cdot м^{-2}$ $(лм \cdot м^{-2})$
Активность радиоактивного вещества	беккерель	Бк	$с^{-1}$

* Ср (стерадиан) — единица телесного угла в системе СИ.

Приставки и обозначения часто используемых множителей, являющихся степенью десяти

Множитель	Приставка	Обозначение	Множитель	Приставка	Обозначение
10^{-1}	деци-	д	10	дека-	да
10^{-2}	санти-	с	10^{2}	гекто-	г
10^{-3}	милли-	м	10^{3}	кило-	к
10^{-6}	микро-	мк	10^{6}	мега-	М
10^{-9}	нано-	н	10^{9}	гига-	Г
10^{-12}	пико-	п	10^{12}	тера-	Т
10^{-15}	фемто-	ф	10^{15}	пета-	П

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
И КЛИНИЧЕСКАЯ
ФИЗИОЛОГИЯ


ISBN 5-7695-1675-5
9 785769 516757

Издательский центр «Академия»